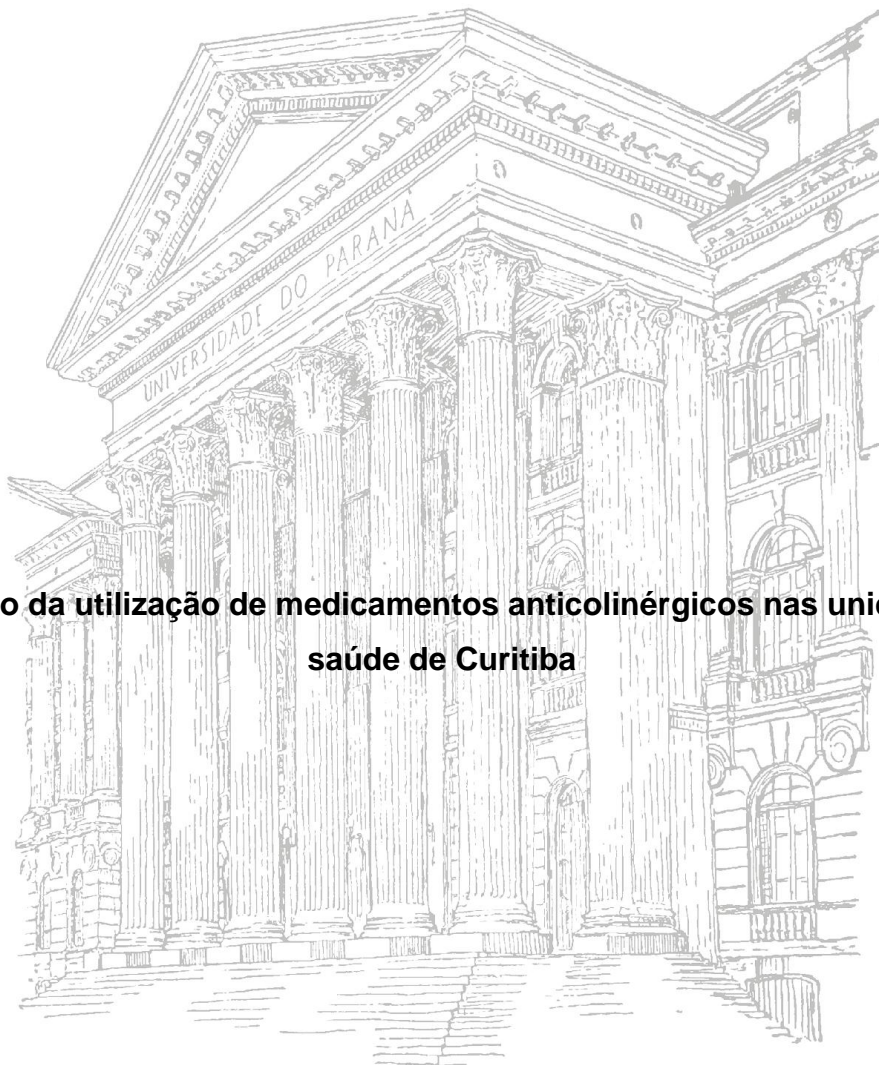


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

FERNANDA COELHO VILELA

**Avaliação da utilização de medicamentos anticolinérgicos nas unidades de
saúde de Curitiba**



CURITIBA

2016

FERNANDA COELHO VILELA

**AVALIAÇÃO DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS NAS
UNIDADES DE SAÚDE DE CURITIBA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Cassyano Januário Correr

Co orientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos

CURITIBA

2016

Vilela, Fernanda Coelho

Avaliação da utilização de medicamentos anticolinérgicos nas unidades de saúde de Curitiba /
Fernanda Coelho Vilela – Curitiba, 2016.

115 f. : il. ; 30 cm

Orientador: Professor Dr. Cassyano Januário Corrêa

Coorientador: Professor Dr. Fernando Fernandez-Llamos

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Setor de
Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Exposição à medicamento anticolinérgico. 2. Carga anticolinérgica. 3. Idoso. 4. Utilização de
medicamentos. I. Corrêa, Cassyano Januário. II. Fernandez-Llamos, Fernando. III. Universidade Federal
do Paraná. IV. Título.


CDD 615.1

TERMO DE APROVAÇÃO

FERNANDA COELHO VILELA

Título: "Avaliação da utilização de medicamentos anticolinérgicos nas unidades de saúde de Curitiba"

Dissertação aprovada como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre, no Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, pela Universidade Federal do Paraná;


Prof. Dr. Cassyano Januário Corrêa
Orientador


Prof. Dr. Fernando Fernandez-Llimos
Universidade de Lisboa


Prof. Dr. Michel Fleith Otuki
Universidade Federal do Paraná


Dra. Inajara Rotta
Universidade Federal do Paraná

Curitiba, 20 de maio de 2016.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha família, por todo o amor e compreensão, suportando à distância e a minha ausência. Em especial, a minha mãe e ao meu tio Aguinaldo, pelo apoio incondicional.

Ao orientador, Cassyano, por me proporcionar a oportunidade de fazer parte do LASCES, e vivenciar o verdadeiro significado da amizade e do trabalho em equipe.

Aos amigos de dentro e fora do LASCES, fui agraciada com o apoio e amizade de todos, em especial aos “bens” da minha vida, Wáleri Reis, Wallace Bottacin e Thaís Teles sem vocês eu não teria conseguido, reconheço com gratidão o cuidado e todo o esforço em me fazer sempre muito feliz.

Agradeço ao professor Fernando, pela sua competência, paciência, apoio, orientação e incentivo, o tempo gasto discutindo e discutindo. Sou grata por sua amizade e companhia em muitos momentos difíceis, mesmo que distante e espero celebrar com você muitas conquistas ao longo do caminho.

RESUMO

O envelhecimento populacional tem implicações socioeconômicas muito relevantes. Isso se deve, entre outros fatores, à maior utilização dos serviços de saúde, multimorbidade, internamentos mais prolongados, uso de tecnologias de saúde mais onerosas e regimes terapêuticos mais complexos. O uso de medicamentos inapropriados em idosos está associado a efeitos adversos que determinam morbidade, como quedas, diminuição das funções cognitivas e risco de hospitalizações. Neste contexto, a otimização da prescrição dos pacientes idosos é uma estratégia de interesse individual e coletivo a fim de garantir o uso seguro e racional dos medicamentos. O presente estudo teve como objetivo avaliar a utilização de medicamentos anticolinérgicos em usuários do sistema único de saúde de Curitiba. Foram avaliados os pacientes com cinco ou mais medicamentos dispensados nos nove distritos sanitários entre dezembro de 2013 e março de 2014. Para a análise de exposição aos anticolinérgicos foram aplicadas as escalas *Anticholinergic risk scale* (ARS), *Anticholinergic drug scale* (ADS) e a *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB). Um total de 32.288 pacientes foram incluídos no estudo e destes 12.125 (37,55%) tinham 65 anos ou mais. A média de idade entre os idosos foi de 73 anos com 70% dos idosos pertencente ao gênero feminino. Foram dispensados 21 medicamentos com atividade anticolinérgica, com maior consumo para atenolol, furosemida, fluoxetina, dexclorfeniramina, dexametasona, digoxina, prednisona, diazepam, loratadina, metoclopramida, carbamazepina e clorpromazina. Para a nossa população as pontuações médias das três escalas avaliadas apresentaram diferenças significativas. A escala ADS teve a maior pontuação média. Em contrapartida, a escala ARS apresentou as maiores pontuações individuais. Avaliando a concordância entre os pares de escalas encontrou-se o valor médio da diferença entre as médias para ACB x ARS, ACB x ADS e ARS x ADS respectivamente de 0,39 (DP: 0,94; mediana +0,195), -0,06 (DP: 0,70; mediana -0,396), -0,45 (DP: 0,99; mediana -0,733), respectivamente. Não houve boa concordância entre os diferentes pares de escalas avaliadas, entretanto, a escala ARS foi a escala com pior concordância em relação as demais. Embora todas as escalas avaliadas tenham sido desenvolvidas para mensurar a exposição a medicamentos anticolinérgicos, elas apresentam variabilidade importante e não são intercambiáveis, sendo necessário cautela na interpretação dos seus resultados e avaliação rigorosa do seu impacto clínico em diferentes populações.

Palavras-chave: exposição à medicamento anticolinérgico, carga anticolinérgica, idoso, utilização de medicamentos.

ABSTRACT

Population aging has very important socio-economic implications. This occurs, among other reasons, due to increased use of health services, high prevalence of chronic diseases, more complex clinical conditions, longer hospital stays, use of more expensive health technologies, and more complex therapeutic regimens. The use of inappropriate drugs in the elderly is associated with adverse effects that result in morbidity, such as falls, decreased cognitive functions, and risk of hospitalization. Thus, prescription optimization in elderly patients is individual and collective strategy necessary to guarantee a safe use of drugs in this population. This study aimed to evaluate the use of anticholinergic drugs in patients of the Brazilian Health Unique System in Curitiba. We evaluated patients who had five or more medications dispensed between December 2013 and March 2014 in the nine health districts. In order to analyse the exposure to anticholinergic drugs the following scales were applied: Anticholinergic Risk Scale (ARS), Anticholinergic Drug Scale (ADS), and Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB). A total of 32,288 patients were included in this study, and of these 12,125 (37.55%) were 65 years or older. The average age among the elderly was 73 years with 70% of them belonging to the female gender. Twenty one drugs with anticholinergic activity were dispensed, with higher consumption for atenolol, furosemide, fluoxetine, dexchlorfeniramina, dexamethasone, digoxin, prednisone, diazepam, loratadine, metoclopramide, chlorpromazine and carbamazepine. For the included population, the three scales presented significantly different mean scores. ADS scale scored higher than the other two. While ARS presented the higher individual scores. Evaluating the correlation between pairs of scales was possible to find the average value of the difference among the averages for ACB x ARS, ACB x ADS, and ARS x ADS of 0.39 (SD: 0.94; median +0.195), -0.06 (SD: 0.70; median -0.396), -0.45 (SD: 0.99; median -0.733) respectively. A good agreement in any pair of scales analysed was not found, however the ARS scale had the worst agreement with the other two. Although developed to measure exposure to anticholinergic drugs, the scales present variability and are therefore not interchangeable. Caution is needed when interpreting the results and the clinical impact of these differences.

Keywords: anticholinergic drug exposure, anticholinergic burden, elderly, drug utilization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Rede de atenção à saúde do município de Curitiba-PR.....	36
Figura 2 Distribuição da idade dos pacientes atendidos no sistema único de saúde no município de Curitiba, no período entre dezembro de 2013 a março de 2014.	44
Figura 3 Frequência de gênero por idade dos pacientes atendidos no sistema único de saúde no município de Curitiba, no período entre dezembro de 2013 a março de 2014.	44
Figura 4 Frequência de gênero por idade dos pacientes com 65 anos ou mais atendidos no sistema único de saúde no município de Curitiba, no período entre dezembro de 2013 a março de 2014.....	45
Figura 5 Distribuição das pontuações dos medicamentos anticolinérgicos segundo o mês de análise para a escala <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i>	53
Figura 6 Distribuição das pontuações dos medicamentos anticolinérgicos segundo o mês de análise para a escala <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i>	54
Figura 7 Distribuição das pontuações dos medicamentos anticolinérgicos segundo o mês de análise para a escala <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i>	55
Figura 8 <i>Box-plot</i> da distribuição das diferenças entre os escores das escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i>	58
Figura 9 Representação da média versus a diferença entre as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> : gráfico de Bland-Altman.	59
Figura 10 <i>Box-plot</i> da distribuição das diferenças entre as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> e <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i>	61
Figura 11 Representação da média versus a diferença entre as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> e <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> : gráfico de Bland-Altman.	62
Figura 12 <i>Box-plot</i> da distribuição das diferenças entre as escalas <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> e <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i>	64
Figura 13 Representação da média versus a diferença entre as escalas <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> e <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> : gráfico de Bland-Altman.	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Medicamentos anticolinérgicos incluídos nas escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> , <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> e sua respectiva pontuação.	38
Tabela 2 Características sócio demográficas da população atendida segundo o distrito sanitário.(continua)	44
Tabela 3 Características sócio demográficas da população idosa atendida segundo o distrito sanitário.	46
Tabela 4 Perfil de consumo de medicamentos anticolinérgicos por faixa etária e mês de dispensação.	47
Tabela 5 Perfil de consumo de medicamentos anticolinérgicos por gênero e mês de dispensação.	47
Tabela 6 Consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos segundo as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> , <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> . (continua)	48
Tabela 7 Valores de escores obtidos com as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> , <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> por mês de dispensação.....	52
Tabela 8 Valores de escores obtidos com as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> , <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> por mês de dispensação na população idosa. (continua).....	52
Tabela 9 Escore médio da pontuação anticolinérgica para a escala <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i>	56
Tabela 10 Escore médio da pontuação anticolinérgica para a escala <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i>	56
Tabela 11 Escore médio da pontuação anticolinérgica para a escala <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i>	56
Tabela 12 Distribuição dos pacientes por pontuação segundo as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> e <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i>	57
Tabela 13 Distribuição dos pacientes por pontuação segundo as escalas <i>Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)</i> e <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i> ...	60
Tabela 14 Distribuição dos pacientes por pontuação segundo as escalas <i>Anticholinergic risk scale (ARS)</i> e <i>Anticholinergic drug scale (ADS)</i>	63

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOVE	Assessing care of vulnerable elders
ATC	Anatomical Therapeutic Classification
EAM	Eventos adversos a medicamentos
FORTA	Fit fOR The Aged
IPET	Improving Prescribing in the Elderly Tool
MAI	Medication appropriateness index
START	Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment
STOPP	Screening Tool of Older Peoples Potentially inappropriate prescription
EUA	Estados Unidos da América
AINE	Anti-inflamatório não esteroide
MMSE	Mini Mental State Examination
SAA	Atividade Anticolinérgica no Soro
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
ADS	Anticholinergic drug scale
ACB	Anticholinergic Cognitive Burden Scale
ARS	Anticholinergic risk scale
CAPS	Centro de apoio psicossocial
COA	Centro de orientação e aconselhamento
US	Unidade de saúde
SUS	Sistema único de saúde
TCA	Antidepressivo tricíclico
SMS	Secretaria municipal de saúde
OTC	over-the-counter
SNC	Sistema nervosa central

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1	ENVELHECIMENTO POPULACIONAL	13
2.2	MEDIDAS DE QUALIDADE NA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	17
2.2.1	Polifarmácia.....	17
2.2.2	Medicamento Inapropriado	21
2.2.3	Anticolinérgicos.....	25
2.2.4	Medição da atividade anticolinérgica	27
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVO GERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4	MÉTODOS.....	35
4.1	DEFINIÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO	35
4.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	35
4.3	MEDICAMENTOS	36
4.4	EXPOSIÇÃO AOS MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS.....	37
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	41
5	RESULTADOS	43
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO	43
5.1.1	Características sócio-demográficas.....	43
5.1.2	Medicamentos consumidos	46
5.2	PERFIL DE MEDICAMENTOS COM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS	47
5.2.1	Prevalência de consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos	

5.3	ESCALAS DE RISCO ANTICOLINÉRGICO	52
5.3.1	Exposição aos anticolinérgicos.....	52
5.3.2	Análise de concordância entre as escalas ACB x ARS	57
5.3.3	Análise de concordância entre as escalas ACB x ADS	59
5.3.4	Análise de concordância entre as escalas ARS x ADS	62
6	DISCUSSÃO	66
7	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS.....	76

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional, um fenômeno mundial, apresenta impacto econômico, político e social. Isso é especialmente importante do ponto de vista da saúde pública que têm passado por uma transição epidemiológica, com alteração do perfil-saúde doença, com maior prevalência de recursos dispendidos para o tratamento de doenças não transmissíveis. Considerando esse panorama, os medicamentos, hoje mais do que nunca, representam um recurso terapêutico essencial.

A prescrição de medicamentos para idosos é uma questão complexa, e requer avaliação de características específicas. O envelhecer está associado a alterações de ordem farmacocinética (aumento da gordura corporal, redução da água corporal, redução do metabolismo hepático e da excreção renal) e farmacodinâmica. Além disso, essa população apresenta elevadas taxas de multimorbidade e polifarmácia. Esses fatores implicam em uma maior vulnerabilidade a problemas da farmacoterapia e eventos adversos a medicamentos (EAM).

Para se ter ideia, as hospitalizações relacionadas a medicamentos representam 2,4-6,5% de todas as internações médicas na população em geral; mas essa proporção é muito maior em pacientes mais velhos (1-3). Nos Estados Unidos, estima-se que anualmente a partir de 2007-2009 houve 99.628 internações de urgência devido a EAM em indivíduos de 65 anos ou mais, com dois terços delas devido a overdoses acidentais (4).

Uma meta-análise encontrou um aumento de quatro vezes na taxa de hospitalização relacionada a eventos adversos em adultos mais velhos em comparação com os adultos mais jovens (16,6 contra 4,1%); Estima-se que 88% das hospitalizações por EAM entre os idosos poderiam ser evitáveis, em comparação com 24% entre os jovens (5).

Os anticolinérgicos representam uma classe terapêutica de alto risco para idosos, visto que estão associados a inúmeros eventos adversos em que os

indivíduos mais velhos são particularmente suscetíveis. No entanto, uma análise dos recursos financeiros utilizados com medicamentos entre 2005 e 2009 constatou que 23,3% dos idosos da comunidade com 65 anos ou mais com demência receberam uma prescrição com um medicamento com atividade anticolinérgica clinicamente significativa (6).

Os efeitos adversos associados ao uso de anticolinérgicos em adultos mais velhos incluem perda de memória, confusão, alucinações, boca seca, visão turva, obstipação, náuseas, retenção urinária, transpiração diminuída, e taquicardia. Um estudo caso-controle mostrou uma associação entre o uso de anticolinérgicos e risco de pneumonia adquirida na comunidade (7). Além disso, anticolinérgicos podem precipitar um episódio de glaucoma agudo em pacientes com glaucoma de ângulo estreito e retenção urinária aguda em pacientes com hipertrofia benigna da próstata. Da mesma forma, inúmeros estudos indicam a associação entre o uso de anticolinérgicos e declínio cognitivo e demência.

Diferentes métodos foram propostos para avaliar a carga anticolinérgica da farmacoterapia em idosos com boa relação com desfechos negativos (6). Dentre estes, destaca-se as escalas ou listas de medicamentos anticolinérgicos, padronizadas através do método Delphi, devido a sua fácil aplicabilidade e baixo custo de implantação. Entretanto existe variabilidade importante entre diferentes escalas utilizadas na prática clínica, situação que traz insegurança importante aos profissionais de saúde.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO POPULACIONAL

O processo de envelhecimento é conceitualmente uma mudança na estrutura etária da população, traduzida pelo aumento das pessoas idosas em proporção a população total. (7, 8)

Essa mudança acontece de forma díspar entre os países desenvolvidos e subdesenvolvidos, resultado dos diferentes mecanismos que levam ao envelhecimento da população, além do contexto histórico, socioeconômico e político de cada país. (9, 10)

Na Inglaterra, o processo de envelhecimento ocorreu depois da Revolução Industrial, com uma economia favorável para acompanhar as mudanças provenientes desta transformação demográfica. Já nos países da América Latina, em especial no Brasil, ocorreu de forma mais acelerada, impactando no desenvolvimento econômico e social e na distribuição dos recursos e direitos entre os grupos etários. (10)

O perfil do envelhecimento nos Estados Unidos mudou drasticamente nos últimos anos. A expectativa média de vida ao nascer aumentou de forma significativa entre 1900 e 2011, de 47 para cerca de 79 anos. Em 2030, o percentual da população com mais de 65 anos de idade será superior a 20%, ou mais de 70 milhões de pessoas. (11)

Em todo o mundo, o número de adultos com mais de 60 anos de idade constituirá mais de 20% da população mundial, aproximadamente 2 bilhões de idosos. Baseando-se em padrões de crescimento atuais, a maioria desses idosos irá residir em países em desenvolvimento (1,6 bilhões). (12)

As modificações do tamanho e estrutura etária são designadas transição demográfica, que pode ser dividida em três fases: elevada mortalidade e fecundidade; queda da mortalidade e crescimento populacional e queda da

fecundidade e envelhecimento populacional, sendo que a velocidade com que elas ocorrem determina o ritmo de envelhecimento da população. (7, 13)

Estimativas indicam que a rápida queda nas taxas de fecundidade tornarão o Brasil um país envelhecido (mais de 14% de idosos). (14, 15) Projeções apontam que em 2030 os idosos representarão 21% da população brasileira e que o número de idosos com 80 anos ou mais será de 5,5 milhões. (14)

As taxas de fecundidade representam importante fator no aumento da população de pessoas idosas. Na Europa as taxas de fecundidade tiveram uma queda gradual, em contrapartida nos países da Ásia e América Latina essa queda ocorreu de forma mais acelerada, passando de seis filhos na década de 60 para três filhos por mulher nos anos 90. Em 2011, a taxa de fecundidade total para o Brasil foi de 1,95 filho por mulher, reflexo da maior participação de mulheres no mercado de trabalho, elevação da escolaridade e disseminação de métodos anticoncepcionais. (8, 14, 16, 17)

Outra característica do envelhecimento populacional é o aumento dos idosos com 80 anos ou mais, sendo esse o extrato que mais cresce em vários países, indicando alteração da composição etária dentro do próprio grupo que se apresenta como um segmento heterogêneo da população. (8, 16, 18-22) Isso resultará em maior número de idosos fragilizados e com necessidade de cuidados a longo prazo. (15, 23)

As mulheres apresentam maior longevidade dentre as populações idosas, fenômeno denominado “feminização da velhice”, vivendo em média sete anos a mais que os homens na Europa e Japão. Esse mesmo fenômeno é observado em países como o Brasil, embora com diferenças menos expressivas. (8, 19, 23)

Esse crescente número de mulheres entre os idosos é reflexo da maior exposição dos homens a fatores de risco como álcool e tabaco, aos acidentes de trânsito, homicídios, quedas, suicídios, neoplasia de pulmão e doenças cardiovasculares. Outro fator relevante a esse processo foi a queda na mortalidade materna perinatal e as diferenças de atitude em relação às doenças e incapacidades por parte das mulheres. (9)

Outro processo importante dentro do envelhecimento populacional é a mudança no perfil saúde-doença, conhecida como transição epidemiológica, com

predomínio de doenças crônicas e morbimortalidade relacionada. Doenças cardíacas, neoplasias e acidente vascular cerebral tornaram-se as principais causas de óbitos entre os idosos enquanto as mortes devido à infecção diminuíram. A longevidade impacta em altas taxas de doenças crônicas, com uma prevalência de 80% dos idosos com pelo menos uma enfermidade, enquanto, 50% têm pelo menos duas. (11, 22, 24, 25)

O perfil das condições crônicas de saúde muda o paradigma do modelo de resolução de cura / morte para um novo modelo de compensação / não compensação, onde a ausência de controle resulta em maior perda de funcionalidade, dependência e quedas, além de maior utilização dos serviços de saúde. (10, 21)

Definições de saúde e bem-estar no fim da vida mudaram com o aumento da expectativa de vida. A presença de síndromes geriátricas, como comprometimento cognitivo, quedas, incontinência, diminuição na acuidade visual ou auditiva, baixo índice de massa corporal e tonturas estão fortemente associadas à dependência na realização das atividades de vida diária. (24)

Frente a esse novo cenário é importante entender que o conceito de saúde não se define unicamente pela ausência de doença e sim pela capacidade de realizar as atividades de vida diária de forma independente e autônoma, mesmo na presença de doenças. (26)

Garantir a terapia medicamentosa é uma parte essencial do cuidado do paciente idoso. A prescrição nesse contexto é um processo complexo e desafiador, uma vez que envolve decidir se um medicamento é indicado, escolher a melhor terapia, determinar a dose e horário adequado para o estado fisiológico do paciente, além de acompanhar efetividade e toxicidade. (27, 28)

Os idosos são muitas vezes excluídos dos testes pré-comercialização e as doses aprovadas podem não ser apropriadas para essa população, sendo assim, muitos medicamentos devem ser prescritos considerando as alterações farmacocinéticas relacionadas à idade. (29)

O parâmetro farmacocinético mais importante no estudo do efeito do envelhecimento sobre os fármacos é a distribuição. Alterações na proporção de água em relação ao peso corporal, além do aumento na gordura corporal

proporcional ao músculo esquelético, podem comprometer o volume de distribuição de muitos fármacos, como exemplo a digoxina e o diazepam, influenciando na dose adequada do medicamento para cada indivíduo. (30)

Idosos fragilizados e desnutridos apresentam redução nas concentrações de proteínas plasmáticas e conseqüentemente, o efeito dos fármacos com alta ligação as proteínas plasmáticas pode ser superior ao esperado, expondo o paciente a níveis tóxicos. Um declínio da função renal natural do processo de envelhecimento compromete a eliminação dos fármacos, mesmo na ausência de doença renal. Essa diminuição na depuração renal aumenta a meia-vida dos fármacos ocasionando acúmulo e toxicidade, o que ocorre com a vancomicina, digoxina e lítio. (30, 31)

A mesma dose de qualquer medicamento teria concentrações plasmáticas mais elevadas em um idoso comparado a um adulto jovem. Além disso, do ponto de vista farmacodinâmico, o aumento da idade pode resultar em um aumento da sensibilidade para os efeitos de alguns medicamentos, incluindo os benzodiazepínicos (32-35) e opióides. (36)

As alterações na função hepática relacionadas à idade podem ser responsáveis por uma variabilidade significativa no metabolismo dos medicamentos entre os idosos, principalmente na presença de polifarmácia, quando a diminuição da função hepática pode levar a reações adversas a medicamentos. (37)

Com a incorporação de um número cada vez mais representativo de idosos na população, e sendo estes os maiores consumidores de medicamentos, é inegável a necessidade de introduzir medidas e práticas que auxiliem o uso racional do medicamento, uma vez que alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, assim como as alterações funcionais e mudanças na homeostasia tornam o idoso mais suscetível a reações adversas, interações medicamentosas e maior número de hospitalizações. (5, 38-41)

2.2 MEDIDAS DE QUALIDADE NA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS

2.2.1 Polifarmácia

Embora o termo polifarmácia seja amplamente utilizado para traduzir o uso de vários medicamentos, ainda não existe um consenso sobre sua definição e o número é definido de maneira arbitrária entre dois e nove medicamentos. (42) Estudos realizados na Europa definem a polifarmácia considerando o número de medicamentos utilizados, já os estudos realizados nos EUA consideram polifarmácia a qualidade da prescrição avaliando a indicação clínica dos medicamentos. (43-45)

Há ainda a definição de polifarmácia menor, de um a quatro medicamentos e polifarmácia maior, uso de cinco ou mais medicamentos, ou ainda, subdividida em polifarmácia baixa com uso de dois a três medicamentos, moderada de quatro a cinco medicamentos e alta, maior que cinco medicamentos. (45, 46) Temos ainda a polifarmácia como o uso de dois ou mais fármacos para tratar a mesma condição clínica (42) e o uso de dois fármacos da mesma classe terapêutica. (45) Polifarmácia excessiva, é um outro tipo de polifarmácia definida também pelo número de medicamentos e geralmente utiliza pontos de corte de 10 ou mais medicamentos. (42)

Além destas definições, o termo polifarmácia tem adquirido outros significados como, o tratamento de uma reação adversa com outro medicamento (cascata iatrogênica) e medicamento inapropriado. (47) Vários fatores corroboram para a prática de polifarmácia, podendo-se destacar as condições crônicas como hipertensão, diabetes e dislipidemia, a automedicação e o uso de terapias alternativas como chás e ervas. (48, 49)

Vários estudos demonstram que a polifarmácia é uma prática cada vez mais prevalente entre os idosos, entretanto, os resultados variam devido à diferença nas definições de polifarmácia e os tamanhos amostrais, variando de 5% (46) até 78%. (50) Na Alemanha, 53,7% dos idosos utilizam cinco ou mais medicamentos (51), em estudo longitudinal realizado na Holanda 42% dos idosos faziam uso de polifarmácia

(43); nos Estados Unidos cinco ou mais medicamentos foram prescritos para 29% do total de uma população de 3.005 idosos da comunidade. (52) No Brasil, estudos com essa temática têm encontrado valores de prevalência de polifarmácia (cinco ou mais medicamentos) que variam entre 11% e 36%. (49, 53-56)

Um estudo do Medicare mostrou que os medicamentos com maior consumo entre os idosos agiam sobre o sistema cardiovascular, trato gastro-intestinal e metabolismo, antimicrobianos, diuréticos e analgésicos. (57) Kaufman e colaboradores relataram que para os idosos residentes na comunidade os medicamentos mais comuns foram estrogênios conjugados, levotiroxina, hidroclorotiazida, atorvastatina e lisinopril. (58) Para os idosos institucionalizados além dos medicamentos que agem no trato gastrointestinal, agentes do sistema nervoso central (antidepressivos, antipsicóticos, antimaníacos) e os analgésicos (opióides e não opióides) foram as classes mais prescritas. (59)

Para os medicamentos sem receita médica, os analgésicos (aspirina, paracetamol e ibuprofeno), medicamentos para gripes e resfriados (difenidramina e pseudoefedrina), vitaminas e minerais (multivitaminas, vitaminas E e C, cálcio), e os produtos à base de plantas (ginseng, extrato de Ginkgo biloba), foram os medicamentos mais consumidos entre os idosos. (58)

Vários fatores estão envolvidos com a prática da polifarmácia, e sua etiologia é multifatorial, incluindo a idade e consequentemente o número de condições de saúde crônicas, a automedicação e o alto consumo de medicamentos *over-the-counter*, baixa escolaridade, sexo feminino, uso de um medicamento sem indicação clara, maior procura pelos serviços de saúde, além do alto consumo de terapias alternativas. (43, 45, 49, 52, 55, 60)

Além dos fatores citados acima, os médicos também contribuem para a polifarmácia, em especial, aqueles que trabalham na atenção primária, cenário em que as consultas na sua maioria resultam em uma prescrição médica. (45, 61)

Um grande estudo realizado nos EUA avaliando o consumo de medicamentos de prescrição e isentos em idosos ambulatoriais desmonstrou que 57% das mulheres com 65 anos ou mais receberam pelo menos cinco medicamentos, e 12% pelo menos 10 medicamentos. (58)

Na Europa, a prevalência foi semelhante com resultados com 51% dos pacientes idosos recebendo pelo menos seis medicamentos por dia. (62)

No contexto hospitalar as taxas de prevalência de polifarmácia variam na admissão e alta. Nobilli et al, encontraram valores de 52%, com uma média de 4,9 medicamentos na admissão aumentando para 67% no momento da alta com um número médio de 6,0 medicamentos. (63)

A prática da polifarmácia, embora comum entre os pacientes idosos apresenta várias implicações como maior custo com saúde, hospitalizações (64), maior risco de eventos adversos a medicamentos (EAM) (65), interações medicamentosas (66), não adesão à terapia, redução da capacidade funcional e várias síndromes geriátricas. (48, 67)

Eventos adversos evitáveis são as graves consequências da prescrição inadequada de medicamentos entre os idosos. (4) A possibilidade de um evento adverso a medicamento deve ser sempre considerada durante a avaliação de um paciente idoso; qualquer novo sintoma deve ser considerado relacionado ao medicamento. (68, 69)

Diversos fatores predispõem os idosos a maior ocorrência de interações medicamentosas, entre eles as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, estado nutricional, fragilidade, comorbidades e o uso de vários medicamentos, prescritos e não prescritos. (68)

Bjorkman et al, avaliaram 1601 idosos em seis países da Europa e identificaram 46% dos pacientes com pelo menos uma combinação de medicamentos com potencial interação, dessas, 10% foram classificadas como evitáveis. (70) Outro estudo relatou resultados semelhantes, com uma prevalência de interações medicamentosas potenciais em pacientes idosos entre 35% e 60%. (71)

O aumento do número de medicamentos está associado a um maior risco de interações medicamentosas, podendo alcançar 100% com oito medicamentos ou mais. (72) Para os pacientes idosos, a interação medicamentosa configura uma das causas evitáveis de hospitalizações. (57, 73)

Diferentes taxas são encontradas como resultado da forma como as interações são definidas, e suas interpretações devem ocorrer considerando a relevância clínica de tais interações, porém, as interações podem comprometer a eficácia e segurança de um regime terapêutico influenciando na alteração das doses, ou ainda, no início de um novo medicamento. (42)

Como exemplo clássico da cascata iatrogênica tem-se a prescrição de antiparkinsoniano para os sintomas resultantes de medicamentos como os antipsicóticos (47, 74, 75) ou metoclopramida. (74) Alguns medicamentos utilizados no tratamento de demência como, por exemplo, os inibidores da colinesterase (donepezil e rivastigmina) apresentam eventos adversos menos evidentes como diarreia e incontinência urinária, e não são percebidos como tal, desencadeando a cascata iatrogênica quando um anticolinérgico como a oxibutinina é prescrita. (76)

A polifarmácia pode ainda comprometer a adesão a terapia, por meio de regimes complexos devido ao número de medicamentos e consequentemente aumento no número de tomadas, sendo traduzida em taxas de adesão variáveis em idosos residentes da comunidade que variam entre 43% e 95%. (77-80) A não adesão ao tratamento pode gerar graves problemas incluindo a progressão da doença, falha do tratamento, hospitalização e EAM. (80)

Os gastos com hospitalizações e cuidados em saúde tendem a aumentar com a população envelhecendo. Indivíduos com 85 anos e mais velhos representam apenas 1,8% da população total, mas respondem por 8% de todas as altas hospitalares. (12)

Pacientes com 65 anos ou mais representaram 40% dos adultos hospitalizados e quase metade de todos os dólares gastos em cuidados de saúde hospitalar em 2008 nos Estados Unidos, embora, representem menos de 13% da população. (11)

Os idosos têm um tempo médio de internação maior (5,5 dias para 65 anos ou mais, em comparação com 5,0 dias para as idades de 45 a 64 e 3,7 dias para as idades de 15 a 44). Enquanto a maioria dos pacientes mais jovens recebe alta para casa, 40% dos pacientes com 85 anos ou mais recebem alta para uma instituição de longa permanência. (41)

Neste contexto é necessário que haja um equilíbrio entre o excesso de medicamentos e a omissão, considerando que muitas vezes é necessário a utilização de vários medicamentos para gerir clinicamente idosos com múltiplas comorbidades, como por exemplo, em um paciente com hipertensão, diabetes e dislipidemia o uso de vários medicamentos é clinicamente indicado. (45, 81)

Uma abordagem mais sistemática é necessária para guiar a adaptação dos regimes de medicação para as necessidades dos indivíduos. Um princípio importante é combinar o regime de medicação para condições e metas de atendimento do paciente considerando o benefício da introdução de uma nova terapia. (82) Isso inclui uma análise cuidadosa dos medicamentos que devem ser descontinuados ou substituídos. (83)

2.2.2 Medicamento Inapropriado

Prescrição “adequada” compreende diferentes valores e comportamentos da qualidade de uma prescrição e devem ser entendidas como o equilíbrio entre conhecimento científico, as necessidades individuais do paciente e questões econômicas. A “inadequação” de uma prescrição é definida como o uso de um medicamento que representa mais risco que benefício para o paciente. (27) A maioria das ferramentas que avaliam a qualidade de uma prescrição foca apenas na efetividade e segurança da terapia. (84)

Inadequação inclui *underprescribing* (omissão de um medicamento necessário), *overprescribing* (prescrição de um medicamento desnecessário) ou o uso de muitos medicamentos (polifarmácia) e *misprescribing* (prescrição incorreta de um medicamento necessário), que consiste em dosagens erradas, duplicidade terapêutica, medicamentos que possam provocar interações graves, e o uso de medicamentos que devem ser evitados. (27)

Com objetivo de avaliar a qualidade das práticas de prescrição e uso de medicamentos em idosos, vários critérios foram desenvolvidos através de painéis de especialistas no Canadá (85) e nos Estados Unidos, sendo o critério de Beers o mais utilizado. (86-91)

Revisão sistemática identificou 46 ferramentas para avaliação da adequação da farmacoterapia. Essas ferramentas se diferenciam no método de desenvolvimento, serviço de saúde a que se destina, grupo de pacientes e aspectos de inadequação avaliados, predominando os métodos explícitos, ou seja, aqueles com critérios pré-determinados e respostas objetivas, desenvolvidos através de métodos consensuais como RAND 2, Delphi e Grupo nominal. (60)

Os métodos implícitos caracterizam-se por revisões terapêuticas específicas para cada indivíduo, tendo em conta as práticas mais adequadas nas revisões de literatura médica, são mais demorados e dependem de conhecimentos e atitudes do profissional, apresentando baixa confiabilidade. Índice de adequação da prescrição (MAI) é um exemplo de método implícito. (92)

Os métodos explícitos envolvem opinião de especialista e técnicas de consenso como o método Delphi na sua elaboração, geralmente esses métodos são orientados pelo medicamento ou condição clínica, podendo ser aplicados com pouca ou nenhuma avaliação clínica utilizando somente dados da prescrição ou associados aos dados clínicos, sendo úteis na avaliação de grandes bancos de dados. Critérios de Beers (86, 93-95) Critérios de McLeod (85) Critérios Franceses (96) e o critério STOPP/START (97, 98) são exemplos de métodos explícitos.

Os critérios de Beers, desenvolvido inicialmente por um painel de consenso entre especialistas, em 1991, para avaliar a adequação da prescrição de idosos institucionalizados, são os critérios mais utilizados para avaliar prescrição inadequada de medicamentos, podendo ser aplicado em todos os níveis de cuidado da população idosa, destinado aos médicos, farmacêuticos, gestores e pesquisadores. (99) O painel elaborou uma lista de medicamentos considerados inadequados para pacientes idosos, seja por causa da ineficácia ou alto risco para eventos adversos. (86)

Os critérios incluem mais de 50 medicamentos designados em três categorias: os que sempre devem ser evitados (como exemplo, barbitúricos clorpropamida); aqueles que são potencialmente inapropriados em idosos com determinadas condições de saúde ou síndromes; e aqueles que devem ser usados com cautela. Os critérios de Beers originais foram revisados em 1997, 2003, 2012, e, mais recentemente, em 2015. (87, 88, 93, 94)

Novas adições desde 2012 são uma tabela de interações medicamentosas e medicamentos que devem ser evitados ou ajustados para a função renal diminuída. (94) As principais alterações da revisão realizada em 2015 foram a remoção da loratadina da lista de medicamentos com fortes propriedades anticolinérgicas; um limiar renal mais rígido (clearance de creatinina <30 em vez de <60 mL / min) para ajuste da nitrofurantoína; prevenção de inibidores da bomba de prótons a longo prazo devido ao risco de infecções de *C. difficile* e perda de massa óssea e diretrizes mais rigorosas para a prescrição de antipsicóticos para problemas comportamentais, considerando indicado quando outras opções falharam ou quando existe risco de vida para o idoso ou aos outros. (93)

Vários estudos, utilizando versões mais antigas dos critérios de Beers, demonstraram que o uso de medicamentos considerados como "inapropriado" tem sido alto nos Estados Unidos, Canadá e Europa. (62, 100, 101)

Em uma amostra de idosos residentes na comunidade nos Estados Unidos, 43% usaram pelo menos um medicamento que seria considerado potencialmente inadequado pelos critérios de Beers atualizados, sendo os anti-inflamatórios não-esteroidais os mais comuns. (102)

No Brasil, os Critérios de Beers tiveram sua aplicabilidade comprovada em 2008 após análise da lista de medicamentos genéricos, onde o instrumento pode identificar 6,7% de medicamentos inadequados prescritos. (103)

As novas revisões permitiram que limitações como a ausência de menção à interação medicamento-medicamento, à duplicidade terapêutica e medicamentos relacionados com maior ocorrência de quedas fossem contornadas melhorando assim a ferramenta, entretanto, a omissão de um medicamento necessário não é abordada pelos critérios de Beers. (93)

STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) START (*Screening Tool to Alert Doctors to Right Treatment*) foram desenvolvidos em 2008 por 18 especialistas em farmacoterapia geriátrica da Irlanda e do Reino Unido através do método Delphi. (104, 105) Os critérios envolvem duas listas, uma com 65 medicamentos considerados inadequados e comumente prescritos ao paciente idoso, esta lista está organizada de acordo com os sistemas fisiológicos, cada medicamento é acompanhado de uma breve explicação sobre a inadequação do seu

uso. O critério ainda avalia interação medicamento-medicamento e medicamento-doença, duplicidade terapêutica e aumento do risco de deterioração cognitiva. (98, 105)

A outra lista é composta por 22 indicadores de prescrição para identificar a omissão de um medicamento necessário para o paciente idoso. Esses indicadores estão organizados segundo sistemas fisiológicos e apresentam informações sobre a condição clínica e por que os medicamentos devem ser prescritos, estes critérios aplicam-se a pacientes com idade acima de 65 anos. (104, 105)

Embora os critérios STOPP e Beers se sobreponham em várias áreas, dois estudos, demonstraram que o critério STOPP apresenta um desempenho melhor para identificar hospitalizações como resultado de um evento adverso relacionado com o medicamento na população idosa do que os Critérios de Beers 2003. (104, 106)

Outra ferramenta para avaliar a adequação da prescrição no paciente idoso é o FORTA (Fit fOR The Aged) ferramenta desenvolvida na Alemanha, validada por um painel de especialistas geriatras (107). Esta lista identifica medicamentos classificados em quatro categorias (claro benefício; eficácia comprovada, mas algumas preocupações de segurança; eficácia ou perfil de segurança questionável - considerar alternativas e evitar e encontrar alternativa). (108)

Sistemas de seguro de saúde americano destinados à pessoas idosas ou indivíduos de baixa renda ou com recursos limitados como Medicare e Medicaid utilizam como critérios de revisão de utilização de medicamentos oito classes alvo (digoxina, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor H-2, AINEs, benzodiazepínicos, antipsicóticos e antidepressivos) e se concentram em quatro tipos de problemas de prescrição (dose inadequada, duração inadequada do tratamento, duplicidade terapêutica e potencial para interações medicamentosas).

Em um estudo, 19% dos 2508 idosos residentes na comunidade estavam usando um ou mais medicamentos inadequados, sendo os AINEs e os benzodiazepínicos as classes de medicamentos com mais problemas potenciais. (90)

Outro painel de especialistas identificou indicadores de qualidade para o uso de medicação como parte da avaliação do cuidado de idosos vulneráveis (ACOVE).

Entre as sugestões práticas de como melhorar a prescrição de um idoso vulnerável estão documentar a indicação de uma nova terapia, educar os pacientes sobre os benefícios e riscos associados com a utilização de uma nova terapia, manter uma lista dos medicamentos atuais, registrar as respostas à terapia e avaliar periodicamente a necessidade de manter uma terapia medicamentosa. (109, 110)

Além disso, o ACOVE descreve quais medicamentos devem ou não ser prescritos para idosos ou que necessitam de uma monitorização cuidadosa depois de terem sido iniciados. (109, 110)

Embora existam diversos métodos que avaliem a adequação da farmacoterapia no paciente idoso, ainda não existe um padrão ouro e a escolha do método dependerá dos objetivos e dos dados disponíveis em cada cenário. (60)

2.2.3 Anticolinérgicos

Em outra abordagem, um modelo de índice de carga anticolinérgica foi desenvolvido incorporando medicamentos com efeitos anticolinérgicos ou sedativos, número total de medicamentos e doses diárias. (28, 111)

Alta carga de medicamentos anticolinérgicos e sedativos esteve associada com pior desempenho relativo a mobilidade e realização de testes cognitivos em idosos residentes na comunidade, sendo o zolpidem, em particular, o medicamento responsável por 21% dos atendimentos de urgência para eventos adversos relacionados à medicação psiquiátrica entre os idosos com 65 anos ou mais. (112)

Número total de medicamentos não foi associado com desempenho prejudicado quando sedativos e anticolinérgicos foram excluídos. (28, 111) A elevada carga anticolinérgica tem sido correlacionada com risco aumentado de declínio funcional em idosos residentes da comunidade (111) e com o aumento do risco de quedas em residentes de instituições de longa permanência. (113)

No século 19 e meados do século 20 os medicamentos anticolinérgicos eram utilizados apenas para o tratamento da doença de Parkinson e para os sintomas extrapiramidais causados pelo tratamento com os antipsicóticos.

Posteriormente outros medicamentos, utilizados como antieméticos tiveram suas características anticolinérgicas reconhecidas. (114, 115)

A acetilcolina é o principal neurotransmissor do sistema colinérgico, sintetizada através da acetil-CoA e colina pela enzima colina-acetiltransferase. Os principais receptores da acetilcolina são os nicotínicos e muscarínicos, para os receptores nicotínicos existem nove subtipos que apresentam diferentes graus de sensibilidade a nicotina e taxas de dessensibilização. Já os receptores muscarínicos possuem cinco subtipos (M1, M2, M3 M4 e M5).(116, 117)

Os receptores muscarínicos estão distribuídos principalmente em células efectoras do sistema nervoso parassimpático, nos gânglios autonômicos e células da medula adrenal e cérebro. (114, 116, 117) Medicamentos anticolinérgicos agem sobre os receptores muscarínicos no sistema central e periférico inibindo a ação da acetilcolina por meio da ligação competitiva dos receptores. Os receptores muscarínicos têm ampla distribuição no corpo humano e apresentam diferentes funções de acordo com sua localização e subtipo de receptor (M1-M5). (116, 117)

“Medicamento anticolinérgico” é o termo utilizado não apenas para os medicamentos desenvolvidos originalmente por sua atividade anticolinérgica, mas também para qualquer medicamento capaz de produzir efeitos anticolinérgicos. Do ponto de vista farmacológico o termo correto para os medicamentos com atividade anticolinérgica é “medicamento com atividade antimuscarínica” ou “medicamento antimuscarínico”, pois bloqueiam os receptores muscarínicos, principais responsáveis pela atividade colinérgica. (114, 118, 119)

Fatores de risco associados à prescrição de medicamento anticolinérgico são idade devido à alta comorbidade, polifarmácia, automedicação e institucionalização, além disso, os idosos apresentam alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas que os tornam mais sensíveis aos efeitos anticolinérgicos. (115, 120-123)

A preocupação com o uso de medicamento anticolinérgico ocorre por seus efeitos adversos devido ao bloqueio dos receptores muscarínicos, que podem ser centrais tais como disfunção cognitiva, excitação comportamental, déficits de atenção e alucinações ou periféricos como boca seca, taquicardia, retenção urinária e obstipação. Esses efeitos podem ocorrer tanto em doses tóxicas como

terapêuticas, quando utilizados em pessoas vulneráveis como idosos e pessoas com doenças mentais. (118, 119, 124, 125)

Além do comprometimento cognitivo, estudos tem demonstrado associação com desfechos negativos como queda e delírio e o uso de anticolinérgico, sendo tal associação mais forte com o aumento da carga anticolinérgica. (126, 127)

Os desfechos negativos da exposição aos medicamentos anticolinérgicos são de grande importância sobre as funções cognitivas, uma vez que pode afetar vários domínios impactando na segurança global e bem-estar do paciente, com maior significância em pacientes com algum tipo de demência pré-existente. (128)

A doença de Alzheimer está entre as condições com maior complicação quando combinada ao uso de anticolinérgicos, isso se dá pela deficiência de acetilcolina que é mantida pela exposição aos medicamentos com propriedades anticolinérgicas, aumentando assim o risco de desfechos negativos. (128)

Um estudo que utilizou o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) para avaliar a função cognitiva de 69 pacientes com mais de 65 anos com Alzheimer e em uso de donepezil 10 mg/dia durante 2 anos, concluiu que após um ano não houve diferença nos resultados do MMSE em ambos os grupos, mas após 2 anos os pacientes que estiveram expostos aos efeitos dos medicamentos anticolinérgicos apresentaram maior declínio cognitivo. (129)

Outro estudo, avaliando a exposição de anticolinérgicos em idosos residentes na comunidade, demonstrou que o uso desses medicamentos evoluiu com impacto negativo no desempenho cognitivo e na realização das atividades de vida diária. Outro dado importante foi que não houve associação com número total de medicamentos, quando os medicamentos com atividades anticolinérgicas foram retirados. (28)

2.2.4 Medição da atividade anticolinérgica

Tradicionalmente a exposição a medicamentos com atividade anticolinérgica era avaliada de forma dicotômica, ausência ou presença de medicamento anticolinérgico ou o número total de dias que o medicamento foi utilizado, entretanto,

outras características que influenciam o risco de efeitos anticolinérgicos devem ser consideradas, como a dose diária, a afinidade para os receptores muscarínicos, a permeabilidade da barreira hemato-encefálica, e as concentrações no soro e tecido de ligação. (130)

Atualmente é possível determinar a atividade anticolinérgica de um medicamento através da atividade anticolinérgica individual relacionada com o fármaco, atividade anticolinérgica do medicamento no soro (SAA), seus metabólitos e fisiologia do paciente, afinidade para receptores muscarínicos in vitro e listas de medicamentos com atividade anticolinérgica associada ao julgamento clínico. Embora existam diferentes métodos, não existe uma classificação padronizada ou consistente para mensurar a exposição aos anticolinérgicos. (128)

A atividade anticolinérgica no soro (SAA) é mensurada utilizando um antagonista muscarínico potente que se liga especificamente aos receptores colinérgicos muscarínicos. Os medicamentos que bloqueiam esses receptores competem com o antagonista, dessa forma a ligação do antagonista é reduzida proporcionalmente à concentração e potência do anticolinérgico no soro. SAA quantifica a carga total dos medicamentos e seus metabólitos, mas não avalia os efeitos dos anticolinérgicos a nível central. (123)

Estudo avaliando atividade anticolinérgica (SAA) no soro e desempenho motor em idosos, demonstrou que embora SAA tenha sido baixa neste grupo, alta SAA esteve associada a uma redução significativa em termos de velocidade de marcha e tempo de resposta simples, fatores que contribuem para quedas em idosos. (131)

As listas ou escalas de medicamentos são baseadas em opinião de médicos, farmacêuticos e farmacologistas combinando os seus conhecimentos e as informações disponíveis na literatura para determinar a atividade anticolinérgica dos medicamentos. Trata-se de um método de fácil aplicação clínica, mas que apresenta a desvantagem da subjetividade e da necessidade de um conhecimento prévio e experiência por parte do avaliador dos eventos negativos relacionados aos anticolinérgicos. (128)

Alguns autores sugerem que o uso de escalas de avaliação física e cognitiva como a MMSE e AIMS para medir os efeitos anticolinérgicos, poderia diminuir o viés

da subjetividade que as listas apresentam. Entretanto, é preciso que essas ferramentas de avaliação sejam sensíveis para identificar casos leves de declínio cognitivo induzido pelos anticolinérgicos e os feitos da descontinuação ou redução dos anticolinérgicos. (128)

Existem na literatura 10 diferentes escalas para avaliação da atividade anticolinérgica, com um total de 195 medicamentos que variam de baixa a alta atividade anticolinérgica e aplicação clínica. (6, 132, 133)

Carga anticolinérgica é o termo utilizado para descrever o efeito cumulativo de um ou mais medicamentos com propriedade anticolinérgica. Várias escalas têm sido utilizadas na prática clínica e em pesquisas com o objetivo de quantificar a carga anticolinérgica. Desenvolvidas com base em opinião de especialistas e revisão da literatura, classificam os medicamentos em quatro categorias, variando de nenhuma atividade anticolinérgica conhecida (=0), até alta afinidade anticolinérgica (=3). (131, 132)

Anticholinergic drug scale (ADS) utiliza um sistema de classificação de três níveis com base em 320 medicamentos com atividade anticolinérgica conhecida, atribuindo uma pontuação de 0 a 3 de acordo com a experiência clínica e o mecanismo farmacológico de cada medicamento. A escala ADS é composta por 117 medicamentos, e somando a pontuação individual de cada medicamento determina-se a pontuação ADS do paciente. (130, 134)

Anticholinergic risk scale (ARS) foi desenvolvida através de um sistema de pontuação com base na revisão de 500 medicamentos, realizado por um grupo de geriatras e farmacêuticos do *Boston Healthcare System*. Os medicamentos foram então classificados numa escala de 0 a 3, com 0 indicando que não existe atividade anticolinérgica conhecida e 3 alta afinidade anticolinérgica considerando constante de dissociação do receptor muscarínico, taxas de efeitos anticolinérgicos versus placebo em estudos experimentais, e uma revisão da literatura sobre os efeitos adversos anticolinérgicos. A lista é composta de 49 medicamentos, a pontuação ARS do paciente é o resultado da soma dos pontos atribuídos a cada medicamento. (130, 135)

Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB) é uma escala baseada em revisão sistemática da literatura, que identifica a gravidade dos efeitos adversos

anticolinérgicos sobre a cognição, tanto para medicamentos prescritos como para medicamentos *over-the-counter* (OTC). Um painel multidisciplinar avalia de forma individual e classifica os medicamentos com nenhuma, possível ou definitiva propriedade anticolinérgica, com uma pontuação que varia de 0 a 3 pontos. A lista é composta por 88 medicamentos, a soma da pontuação de cada medicamento determina a pontuação ACB do paciente. (130, 136)

Utilizando metodologia semelhante, outras listas foram desenvolvidas na Austrália, Noruega, França e Estados Unidos. (137-139)

Recente revisão sistemática demonstrou que as escalas mais utilizadas nos estudos que avaliaram carga anticolinérgica foram ACB, ARS e ADS. Os principais resultados negativos encontrados nos estudos foram cognitivos e funcionais, entre eles, comprometimento cognitivo leve, confusão, tonturas, quedas, delírio, velocidade psicomotora e função executiva comprometida. (6)

Não existe um consenso entre as escalas no que diz respeito aos medicamentos e sua pontuação, isso pode ser explicado pela avaliação subjetiva entre os painéis de especialistas. As escalas têm por objetivo auxiliar na avaliação de risco da população idosa, entretanto, é difícil comparar os resultados entre os estudos pelo ponto de corte ser diferente entre as escalas. (6)

Estudo avaliando a atividade anticolinérgica *in vitro* de diferentes concentrações de 107 medicamentos mais utilizados entre idosos da comunidade demonstrou que 22 medicamentos apresentavam atividade anticolinérgica dose-dependente e 17 medicamentos tinham suas atividades anticolinérgicas apenas nas maiores concentrações testadas. (140)

Os idosos são a população mais susceptível aos efeitos dos medicamentos anticolinérgicos, devido a três fatores principais, maior sensibilidade ao bloqueio dos receptores muscarínicos e histamínicos, diminuição da atividade muscarínica no SNC e maior permeabilidade da barreira hemato-encefálica. (114)

No entanto, uma análise dos gastos com medicações nos Estados Unidos entre 2005 e 2009 constatou que 23,3% das pessoas que vivem na comunidade com idade igual ou superior a 65 anos com demência tiveram prescrição de medicamentos com atividade anticolinérgica clinicamente significativa. (141)

Estudo populacional com 6912 homens e mulheres com 65 anos ou mais, mostrou que aqueles que utilizavam medicamentos anticolinérgicos apresentavam maior risco de declínio cognitivo e demência e quando esses medicamentos foram descontinuados houve diminuição do risco. (142)

Em uma população de 3434 pacientes com 65 anos ou mais sem histórico de demência e que foram acompanhados por dez anos, o risco de demência e doença de Alzheimer aumentou em uma relação dose-resposta com o uso de medicamentos anticolinérgicos, principalmente os anti-histamínicos de primeira geração, antidepressivos tricíclicos e antimuscarínicos utilizados para tratamento de condições da bexiga. (143)

Em outra população de 13,004 indivíduos com 65 anos ou mais, o uso de medicamentos anticolinérgicos também esteve associado com maior declínio na cognição medida pelo Mini-Exame do Estado Mental. Além disso, o uso de medicamentos anticolinérgicos foi associado com aumento da mortalidade ao longo de um período de dois anos após o ajuste para múltiplos fatores, incluindo as condições de saúde e comorbidade. (144)

O comprometimento cognitivo em idosos pode se apresentar como uma disfunção cognitiva leve quando o indivíduo não tem seu desempenho funcional comprometido, delírium, um distúrbio agudo de consciência que compromete a concentração e capacidade de manter ou desviar a atenção, podendo durar horas ou até dias e demência uma síndrome adquirida de declínio progressivo que acomete memória e pelo menos outros dois domínios cognitivos, de forma suficiente para interferir na função social e ocupacional do indivíduo. (120, 136)

Estudo de coorte longitudinal com 372 idosos demonstrou que o uso contínuo de anticolinérgico esteve associado a um pior desempenho cognitivo e que 80% dos pacientes foram classificados com transtorno cognitivo leve, entretanto, eles não apresentaram risco para o desenvolvimento de demência em oito anos de acompanhamento. (137)

Avaliando pacientes com Doença de Parkinson e o uso de anticolinérgico em idosos da comunidade, observou-se que 43,4% dos pacientes receberam pelo menos um medicamento anticolinérgico. O declínio cognitivo foi de 6,5 vezes maior

entre os pacientes em uso de anticolinérgico comparado aos pacientes que não faziam uso de anticolinérgico. (138)

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a utilização de medicamentos anticolinérgicos em usuários do sistema único de saúde de Curitiba.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil de uso de anticolinérgicos em usuários do sistema único de saúde de Curitiba.
- Comparar os scores das escalas anticolinérgicas ARS, ACB, ADS em idosos e na população geral.
- Analisar a concordância entre as escalas considerando dados da população idosa e população geral usuária do sistema único de saúde de Curitiba.

4 MÉTODOS

4.1 DEFINIÇÃO DO DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, para análise de carga anticolinérgica, mensurada através de diferentes escalas, em pacientes do sistema único de saúde de Curitiba. O estudo foi aprovado no comitê de ética sob o número de (CAAE: 41949015.6.0000.0102

4.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Curitiba possui uma população de 1.851.215 habitantes, 9 distritos sanitários com 65 unidades de saúde com estratégia de saúde da família, 42 unidades de saúde, 2 unidades/ especialidades, 9 unidades de pronto atendimento, 12 Centros de Apoio Psicossocial – CAPS, 6 Centros de Especialidades (Mãe Curitibana, Santa Felicidade, Matriz ,Ouvidor Pardinho, Vila Hauer e Salgado Filho), 2 Centro de Especialidades Odontológicas, 1 Centro de Orientação e Atendimento aos portadores de HIV/AIDS – COA, 108 Clínicas Odontológicas (integradas às US), 2 Hospitais Municipais, 1 Laboratório Municipal e 67 Espaços Saúde (anexos às US) – Figura 1.

Para esse estudo foram utilizados dados da rede municipal de saúde, obtidos através da secretaria municipal de saúde de Curitiba, sobre a dispensação de medicamentos no âmbito do SUS, para pacientes idosos e não idosos, entre dezembro de 2013 e março de 2014.

Foram considerados idosos os pacientes com idade igual ou superior a 65 anos, seguindo a classificação de países desenvolvidos facilitando a comparação com outros estudos, bem como considerando que as escalas utilizadas no estudo foram desenvolvidas para pacientes idosos com 65 anos.



Figura 1 Rede de atenção à saúde do município de Curitiba-PR.

4.3 MEDICAMENTOS

Foram considerados elegíveis para o estudo pacientes polimedicados, ou seja, que tinham cinco ou mais medicamentos dispensados num mês em qualquer um dos pontos de cuidado nos nove distritos sanitários entre dezembro de 2013 e março de 2014.

Foi realizada uma análise com o objetivo de excluir duplicidade considerando apenas as especialidades farmacêuticas, ou seja, quando o mesmo medicamento foi prescrito com doses diferentes para um mesmo paciente, para complementação de dose, ele foi considerado como uma única especialidade farmacêutica. Não foram consideradas doses, frequências e duração do tratamento, bem como medicamentos sem prescrição médica.

Os medicamentos foram classificados segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) classificação mais utilizada internacionalmente, para classificar os fármacos em diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o

órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas.

4.4 EXPOSIÇÃO AOS MEDICAMENTOS ANTICOLINÉRGICOS

Dentre os estudos avaliados durante o desenho da pesquisa, não encontramos um estudo que avaliasse a aplicabilidade das escalas anticolinérgicas, especificamente em idosos polimedicados. Entretanto, como as populações da maioria dos estudos são de idosos hospitalizados em cuidados geriátricos, medicina interna e instituições de longa permanência, assume-se, que eles apresentam pelo menos uma condição crônica, utilizam vários medicamentos, e assim, estariam mais vulneráveis aos efeitos dos anticolinérgicos. (132) No nosso estudo, a escolha das escalas ACB, ADS e ARS, se deu devido a sua fácil aplicação em grande banco de dados e por serem as escalas mais utilizadas em populações semelhantes aos pacientes polimedicados. (28, 126, 135, 137, 138, 145)

A exposição ao medicamento anticolinérgico foi calculada para os pacientes elegíveis utilizando três escalas anticolinérgicas. Cada escala foi calculada utilizando as listas de medicamentos com atividade anticolinérgica e suas pontuações. A *Anticholinergic risk scale* (ARS) inclui um total de 49 medicamentos, a *Anticholinergic drug scale* (ADS) 117 medicamentos e a *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) 79 medicamentos.

Para cada paciente seus medicamentos foram pontuados segundo as três escalas, aqueles medicamentos que não estavam incluídos nas escalas receberam pontuação igual à zero. Apenas medicamentos de uso oral foram considerados no estudo, sendo excluídos da análise medicamentos de uso tópico, inalatório e oftálmico. Foram calculados os escores das três listas para todos os pacientes, sendo a soma das pontuações dos medicamentos (Tabela 1).

Tabela 1 Medicamentos anticolinérgicos incluídos nas escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*, *Anticholinergic drug scale (ADS)* e *Anticholinergic risk scale (ARS)* e sua respectiva pontuação. (continua)

MEDICAMENTO	ADS	ARS	ACB	ATC
Ácido valproico	1			N03AG01
Alimemazina	3		3	R06AD01
Alprazolam	1		1	N05BA12
Amantadina	1	2	2	N04BB01
Amitriptilina	3	3	3	N06AA09
Amoxapina			3	N06AA17
Ampicilina	1			J01CA01
Atenolol			1	C07AB03
Atropina	3	3	3	A03BA01
Azatioprina	1			L04AX01
Baclofeno		2		M03BX01
Beladona			2	A03BA04
Benzotropina	3	3	3	N04AC01
Bromocriptina	1			G02CB01
Bronfeniramina	3		3	R06AB01
Bupropiona			1	N06AX12
Captopril	1		1	C09AA01
Carbamazepina	2		2	N03AF01
Carbidopa-levodopa		1		N04BA02
Carbinoxamina	3		3	R06AA08
Carisoprodol		3		M03BA02
Cefalotina	1			J01DB03
Cefamandole	1			J01DC03
Cefoxitina	1			J01DC01
Cetirizina		2		R06AE07
Cetotifeno	1			S01GX08
Ciclobenzaprina	2	2	2	M03BX08
Cicloserina	1			J04AB01
Ciclosporina	1			L04AD01
Cimetidina	2	2	1	A02BA01
Ciproheptadina	2	3	2	R06AX02
Clemastina	3		3	R06AA04
Clindamicina	1			J01FF01
Clomipramina	3		3	N06AA04
Clonazepam	1			N03AE01
Clorazepato	1		1	N05BA05
Clordiazepóxido	1			N05BA02
Clorfeniramina	3	3	3	R06AB02

MEDICAMENTO	ADS	ARS	ACB	ATC
Clormeprazina	1	2		N05AB04
Clorpromazina	3	3	3	N05AA01
Clortalidona	1		1	C03BA04
Clozapina	3	2	3	N05AH02
Codeína	1		1	R05DA04
Colchicina			1	M04AC01
Darifenacina	3		3	G04BD10
Desipramina	3	2	3	N06AA10
Desipramina	3	2	3	N06AA01
Dexametasona	1			H02AB02
Dexclorfeniramina	3	3	3	R06AB02
Diazepam	1		1	N05BA01
Diciclomina	3	3	3	A03AA07
Dicicloverina	3	3	3	A03AA07
Difenidramina	3	3	3	R06AA02
Digitoxina	1			C01AA04
Digoxina	1		1	C01AA05
Diltiazem	1			C08DB01
Dimenidrato	3		3	R06AA02
Dipiridamol	1		1	B01AC07
Disopiramida	2		1	C01BA03
Doxepina	3		3	N06AA12
Entacaponá		1		N04BX02
Escopolamina	3		3	A04AD01
Estazolam	1			N05CD04
Famotidina	1			A02BA03
Fenelzina	1			N06AF03
Fentanil	1		1	N01AH01
Flavoxato	3		3	G04BD02
Flufenazina	1	3		N05AB02
Fluoxetina	1			N06AB03
Flurazepam	1			N05CD01
Fluticasona salmeterol	1			R03AK06
Fluvoxamina	1		1	N06AB08
Furosemida	1		1	C03CA01
Gentamicina, sulfato	1			J01GB03
Haloperidol		1	1	N05AD01
Hidralazina	1		1	C02DB02
Hidroclortisona	1		1	H02AB09
Hidroxizina	3	3	3	N05BB01
Hioscina	3	3	3	A03BA03
Imipramina	3	3	3	N06AA02
Isossorbida	1			C01DA08
Isossorbida (mononitrato)	1		1	C01DA14
Levodopa		1		N04BA01

MEDICAMENTO	ADS	ARS	ACB	ATC
Levomepromazina	2		2	N05AA02
Loperamida	1	2	1	A07DA03
Loratadina		2		R06AX13
Lorazepam	1			N05BA06
Loxapina	2		2	N05AH01
Mebeverina			1	A03AA04
Meclizina	3	3	3	R06AE05
Meperidina	2		2	N02AB02
Mepiramina	3			R06AC01
Metilprednisolona	1			H02AB04
Metocarbamol		1	3	M03BA03
Metoclopramida		1		A03FA01
Metoprolol			1	C07AB02
Metotrimeprazina	2		2	N05AA02
Midazolam	1			N05CD08
Mirtazapina		1		N06AX11
Molindona	2		2	N05AE02
Morfina	1		1	N02AA01
Nifedipino	1		1	C08CA05
Nizatidina	1			A02BA04
Norimipramina	3	2	3	N06AA01
Nortriptilina	3	2	3	N06AA10
Olanzapina	1	2	3	N05AH03
Orfenadrina	3		3	M03BC01
Oxazepam	1			N05BA04
Oxcarbazepina	2		2	N03AF02
Oxibutinina	3	3	3	G04BD04
Oxicodona	1			N02AA05
Pancuronio	1			M03AC01
Paroxetina	1	1	3	N06AB05
Perfenazina	1	3	3	N05AB03
Petidina	2		2	N02AB02
Pimozida	2		2	N05AG02
Piperacilina	1			J01CA12
Pramipexol		1		N04BC05
Prednisolona	1			H02AB06
Prednisona	1		1	H02AB07
Prociclidina	3			N04AA04
Proclorperazina	1	2		N05AB04
Prometazina	3	3	3	R06AD02
Propantelina	3		3	A03AB05
Protriptilina	3			N06AA11
Pseudoefedrina		2		R01BA02
Quetiapina		1	3	N05AH04
Quinidina			1	C01BA01

MEDICAMENTO	ADS	ARS	ACB	ATC
Ranitidina	2	1	1	A02BA02
Risperidona		1	1	N05AX08
Selegilina		1		N04BD01
Sertralina	1			N06AB06
Temazepam	1			N05CD07
Teofilina	1		1	R03DA04
Tioridazina	3	3	3	N05AC02
Tiotixeno	1	3		N05AF04
Tizanidina		3		M03BX02
Tolterodina	3	2	3	G04BD07
Tramadol	1			N02AX02
Trazodona		1	1	N06AX05
Triancinolona	1			H02AB08
Triantereno	1		1	C03DB02
Triazolam	1			N05CD05
Triexifenidil	3		3	N04AA01
Trifluoperazina	1	3	3	N05AB06
Trimeprazina	3		3	R06AD01
Trimipramina	3		3	N06AA06
Vancomicina	1			N03AG01
Varfarina	1		1	J01XA01
Ziprasidona		1		B01AA03

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizaram-se as análises descritivas com apresentação de medidas de tendência central e medidas de dispersão para as variáveis discretas ou contínuas, e com medidas de frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas (nominais e ordinais).

Nas análises bivariadas compararam-se as médias dos scores entre os grupos (idades, sexos) mediante o teste t para duas amostras independentes. A diferença entre os scores das escalas foi analisada mediante um t-test para uma amostra, usando o zero como valor de contraste. A utilização de testes paramétricos se justifica visto o grande número amostral, o que torna irrelevante o requisito de normalidade para a escolha de testes.(146)

Para avaliar a concordância de pontuação entre cada par de escalas se desenharam gráficos de Bland-Altman (147) apresentando a diferença entre os scores de cada escala para cada perfil avaliado em função da média dos valores desses dois scores, incluindo como valores superior e inferior os do intervalo de confiança 95% da distribuição dessas diferenças, obtido pelo produto do desvio padrão por 1,96. Para identificar se existia viés na distribuição da diferença das medidas das duas escalas, realizou-se uma regressão linear dos valores da diferença, usando a medida do par de medições como variável independente.

Para todos os cálculos estatísticos foi considerada uma distribuição em duas caudas com um valor de ($p:0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA DA POPULAÇÃO DO ESTUDO

5.1.1 Características sócio-demográficas

Entre os meses de dezembro de 2013 a março de 2014, um total de 32.288 pacientes atendidos no sistema único de saúde (SUS) no município de Curitiba que consumiu 5 ou mais medicamentos e apareceram nos dados de algum dos quatro meses em análise. Desses 12.125 (37,55%) tinham 65 anos ou mais. A média de idade da população foi de 56 anos (DP: 19,9) (Figura 2) com 69,6% do gênero feminino (Figura 3).

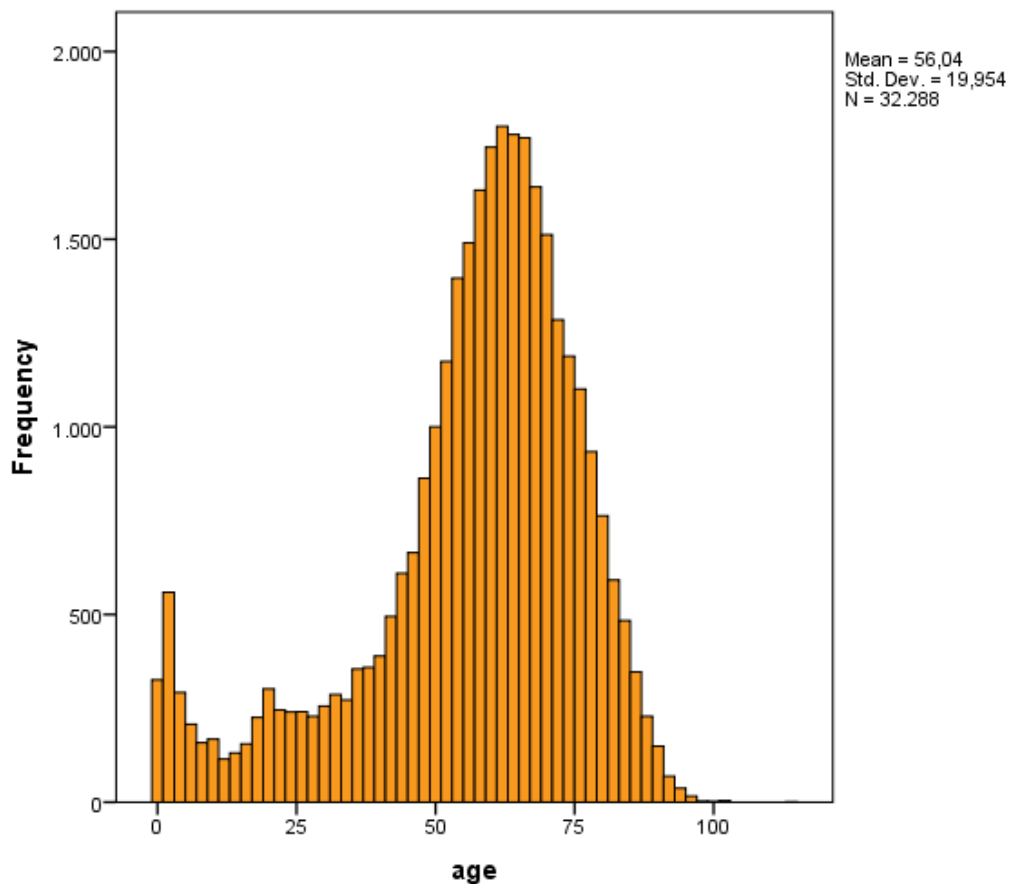


Figura 2 Distribuição da idade dos pacientes atendidos no sistema único de saúde no município de Curitiba, no período entre dezembro de 2013 a março de 2014.

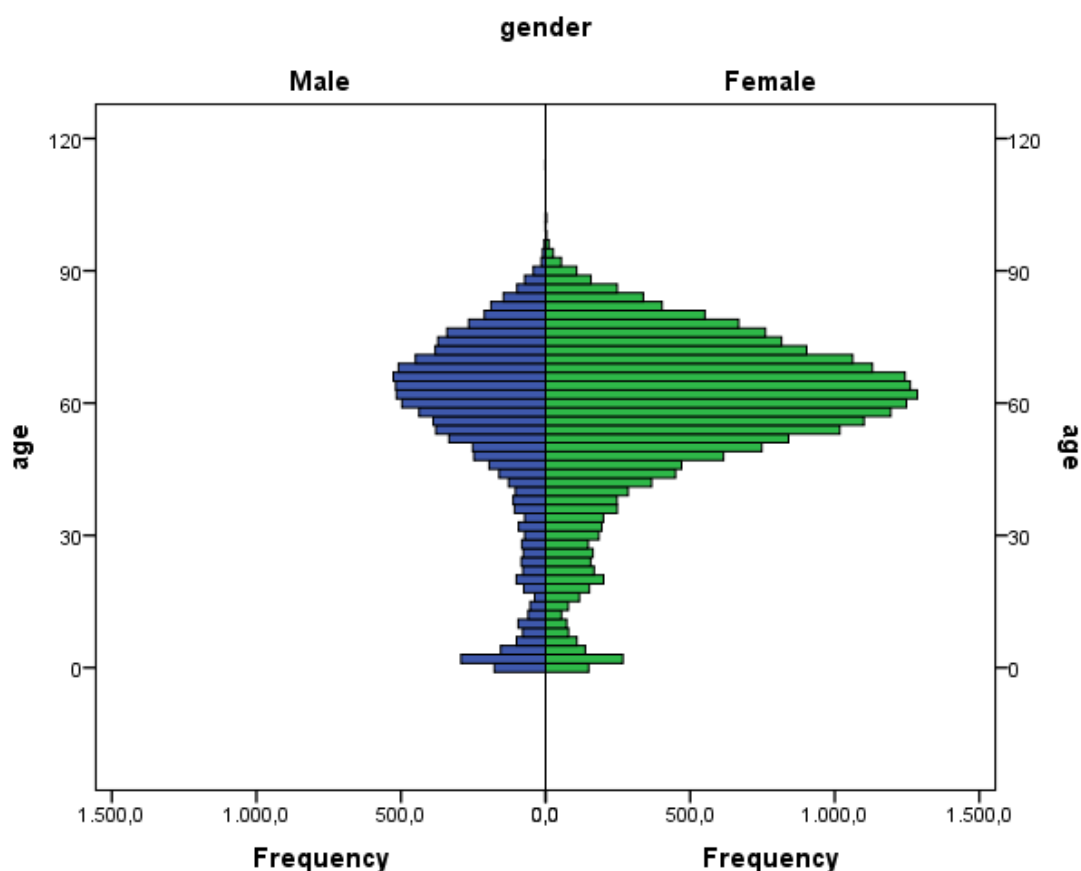


Figura 3 Frequência de gênero por idade dos pacientes atendidos no sistema único de saúde no município de Curitiba, no período entre dezembro de 2013 a março de 2014.

Os dados dos pacientes atendidos em cada um dos distritos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 Características sócio demográficas da população atendida segundo o distrito sanitário.(continua)

DISTRITO SANITÁRIO	N	MEDIA	DP	MEDIANA	IIQ (25-75%)	% FEMININO
Bairro novo	3032	54,3	18,6	58	47,0 : 66,0	71,7%
Boa vista	4240	57,5	20,0	61	51,0 : 71,0	69,7%
Boqueirão	4252	55,3	21,7	60	47,0 : 69,0	68,1%
Cajuru	4488	54,8	20,9	60	47,0 : 69,0	69,7%

DISTRITO SANITÁRIO	N	MEDIA	DP	MEDIANA	IIQ (25-75%)	% FEMININO
Cic	3970	56,1	17,8	59	49,0 : 67,0	71,1%
Matriz	1446	62,3	17,5	64	53,0 : 74,0	63,8%
Pinheirinho	3984	54,3	18,5	57	44,0 : 67,0	70,9%
Portão	3941	57,1	22,4	62	50,0 : 72,0	68,5%
Santa felicidade	2935	59,3	17,7	62	52,0 : 71,0	70,6%

DP= desvio padrão; IIQ intervalo inter-quartil

Para a população idosa (com 65 anos ou mais) a média de idade foi de 73 anos (DP: 6,5) com 70% do gênero feminino (Figura 4).

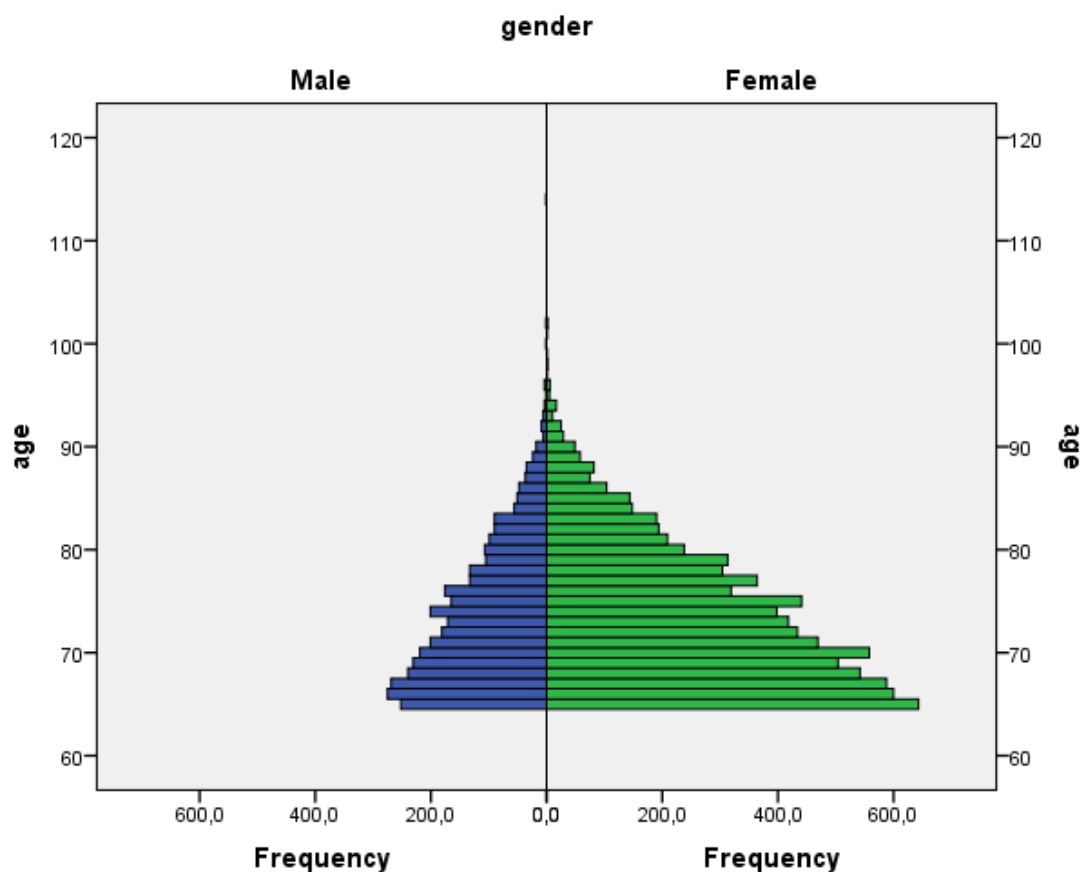


Figura 4 Frequência de gênero por idade dos pacientes com 65 anos ou mais atendidos no sistema único de saúde no município de Curitiba, no período entre dezembro de 2013 a março de 2014.

Os dados dos pacientes idosos atendidos em cada um dos distritos são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 Características sócio demográficas da população idosa atendida segundo o distrito sanitário.

DISTRITO SANITÁRIO	N	MEDIA	DP	MEDIANA	IIQ (25-75%)	% FEMININO
Bairro novo	903	72,8	6,5	71,0	67,0 : 77,0	68,3%
Boa vista	1733	73,8	6,7	73	68,0 : 78,0	70,9%
Boqueirão	1625	73,3	6,4	72	68,0 : 77,0	68,4%
Cajuru	1636	73,3	6,5	72	68,0 : 77,0	70,1%
Cic	1333	72,9	6,6	71	67,0 : 77,0	72,2%
Matriz	707	74,9	7,2	74	69,0 : 80,0	70,3%
Pinheirinho	1207	72,7	6,2	71	68,0 : 77,0	68,2%
Portão	1709	74,0	6,5	73	69,0 : 78,0	69,2%
Santa felicidade	1272	73,6	6,5	73	68,0 : 78,0	71,9%

DP= desvio padrão; IIQ intervalo inter-quartil

5.1.2 Medicamentos consumidos

A média de medicamentos dispensados para pacientes idosos e não idosos no período do estudo foi de seis, com variações de acordo com o mês avaliado. Quando considerado o gênero, as mulheres receberam mais medicamentos que os homens, as diferenças em relação ao consumo de medicamentos por idade e gênero são apresentadas na (Tabela 4 e Tabela 5).

Tabela 4 Perfil de consumo de medicamentos anticolinérgicos por faixa etária e mês de dispensação.

Mês	Faixa etária	N	Media	DP	t*	Valor de p*
Dez	< 65	5122	5,92	1,37	-11,798	<0,001
	≥ 65	3018	6,30	1,49		
Jan	< 65	6025	6,00	1,43	-10,100	<0,001
	≥ 65	3740	6,31	1,51		
Fev	< 65	6230	6,03	1,50	-10,473	<0,001
	≥ 65	3911	6,36	1,54		
Mar	< 65	4157	5,92	1,37	-10,605	<0,001
	≥ 65	2337	6,31	1,48		
DP= desvio padrão						
* t-Test						

Tabela 5 Perfil de consumo de medicamentos anticolinérgicos por gênero e mês de dispensação.

Mês	Gênero	N	Media	DP	t*	Valor de p*
Dez	Mas	2586	5,91	1,27	-6,593	<0,001
	Fem	5554	6,13	1,49		
Jan	Mas	2893	5,92	1,24	-8,594	<0,001
	Fem	6872	6,20	1,55		
Fev	Mas	3040	5,96	1,26	-8,842	<0,001
	Fem	7101	6,25	1,61		
Mar	Mas	1923	5,87	1,19	-7,146	<0,001
	Fem	4571	6,14	1,50		
DP= desvio padrão						
* t-Test						

5.2 PERFIL DE MEDICAMENTOS COM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS

5.2.1 Prevalência de consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos

Durante os quatro meses de análise foram consumidos um total de 21 medicamentos com efeitos anticolinérgicos classificados em pelo menos uma das três escalas avaliadas (Tabela 6). A análise detalhada da prevalência de consumo por distrito se encontra no Apêndice I.

Tabela 6 Consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos segundo as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*, *Anticholinergic drug scale (ADS)* e *Anticholinergic risk scale (ARS)*. (continua)

	Dez		Jan		Fev		Mar	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ácido Valpróico	9	0,40%	27	0,70%	28	0,70%	6	0,30%
Alimemazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Trimeprazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Alprazolam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Amantadina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Amitriptilina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Amoxapina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ampicilina	0	0,00%	3	0,10%	1	0,00%	1	0,00%
Atenolol	915	45,40%	1096	29,30%	1169	29,90%	686	29,40%
Atropina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Azatioprina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Baclofeno	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Beladona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Benzotropina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Bromocriptina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Bronfeniramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Bupropiona	0	0,00%	2	0,10%	0	0,00%	1	0,00%
Captopril	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Carbamazepina	56	2,80%	69	1,80%	96	2,50%	57	2,40%
Carbidopa-Levodopa	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Carbinoxamina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Carisoprodol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cefalotina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cefamandole	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cefoxitina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cetirizina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cetotifeno	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ciclobenzaprina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cicloserina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ciclosporina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Cimetidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ciproheptadina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clemastina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clindamicina	0	0,00%	1	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clomipramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

	Dez		Jan		Fev		Mar	
Clonazepam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clorazepato	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clordiazepóxido	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clorfeniramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clorpromazina	26	1,30%	56	1,50%	49	1,30%	33	1,40%
Clortalidona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clozapina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Codeína	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Colchicina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Darifenacina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Desipramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Dexametasona	159	7,90%	182	4,90%	197	5,00%	117	5,00%
Dexclorfeniramina	166	8,20%	176	4,70%	164	4,20%	109	4,70%
Diazepam	88	4,40%	129	3,40%	116	3,00%	77	3,30%
Diciclomina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Dicicloerina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Difenidramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Digitoxina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Digoxina	144	7,10%	177	4,70%	219	5,60%	109	4,70%
Diltiazem	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Dimenidrato	7	0,30%	2	0,10%	5	0,10%	2	0,10%
Dipiridamol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Disopiramida	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Doxepina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Entacaponá	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Escopolamina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Estazolam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Famotidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Fenelzina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Fentanil	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Flavoxato	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Flufenazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Fluoxetina	287	14,20%	409	10,90%	425	10,90%	256	11,00%
Flurazepam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Fluticasona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Salmeterol								
Fluvoxamina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Furosemida	519	25,70%	652	17,40%	635	16,20%	389	16,60%
Gentamicina, Sulfato	3	0,10%	7	0,20%	0	0,00%	1	0,00%
Haloperidol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Hidralazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Hidrocortisona	5	0,20%	7	0,20%	13	0,30%	5	0,20%
Hidroxizina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

	Dez		Jan		Fev		Mar	
Hioscina	34	1,70%	32	0,90%	15	0,40%	17	0,70%
Imipramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Isossorbida	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Isossorbida (Mononitrato)	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Levodopa	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Metotrimeprazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Levomepromazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Loperamida	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Loratadina	97	4,80%	81	2,20%	98	2,50%	90	3,90%
Lorazepam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Loxapina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Mebeverina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Meclizina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Mepiramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Metilprednisolona	1	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Metocarbamol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Metoclopramida	60	3,00%	77	2,10%	79	2,00%	44	1,90%
Metoprolol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Midazolam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Mirtazapina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Molindona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Morfina	0	0,00%	0	0,00%	2	0,10%	0	0,00%
Nifedipino	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Nizatidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Desipramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Norimipramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Nortriptilina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Olanzapina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Orfenadrina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Oxazepam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Oxcarbazepina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Oxibutinina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Oxicodona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Pancuronio	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Paroxetina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Perfenazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Meperidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Petidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Pimozida	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Piperacilina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Pramipexol	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Prednisolona	8	0,40%	1	0,00%	7	0,20%	7	0,30%

	Dez		Jan		Fev		Mar	
Prednisona	84	4,20%	90	2,40%	87	2,20%	68	2,90%
Prociclidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Clormeprazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Proclorperazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Prometazina	0	0,00%	0	0,00%	2	0,10%	5	0,20%
Propantelina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Protriptilina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Pseudoefedrina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Quetiapina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Quinidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ranitidina	29	1,40%	22	0,60%	9	0,20%	14	0,60%
Risperidona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Selegilina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Sertralina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Temazepam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Teofilina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tioridazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tiotixeno	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tizanidina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tolterodina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Tramadol	2	0,10%	0	0,00%	2	0,10%	3	0,10%
Trazodona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Triancinolona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Triantereno	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Triazolam	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Triexifenidil	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Trifluoperazina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Trimipramina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Vancomicina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Varfarina	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Ziprasidona	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%

5.3 ESCALAS DE RISCO ANTICOLINÉRGICO

5.3.1 Exposição aos anticolinérgicos

Os valores obtidos com a aplicação das três escalas no conjunto da população analisada estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 Valores de escores obtidos com as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*, *Anticholinergic drug scale (ADS)* e *Anticholinergic risk scale (ARS)* por mês de dispensação.

	N	Min	Max	Média	DP
ACB_dez	8139	0	9	1,13	1,41
ARS_dez	8139	0	8	0,76	1,38
ADS_dez	8139	0	10	1,22	1,63
ACB_jan	9765	0	12	1,06	1,37
ARS_jan	9765	0	8	0,66	1,31
ADS_jan	9765	0	12	1,12	1,57
ACB_fev	10141	0	10	1,00	1,33
ARS_fev	10141	0	9	0,58	1,23
ADS_fev	10141	0	10	1,04	1,50
ACB_mar	6494	0	9	1,07	1,39
ARS_mar	6494	0	8	0,73	1,36
ADS_mar	6494	0	10	1,15	1,59

Quando analisada exclusivamente a população idosa (com 65 anos ou mais), os valores obtidos com a aplicação das três escalas nos quatro meses são os apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 Valores de escores obtidos com as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*, *Anticholinergic drug scale (ADS)* e *Anticholinergic risk scale (ARS)* por mês de dispensação na população idosa. (continua)

	N	Min	Max	Média	DP
ACB_dez	3017	0	9	0,86	1,09
ARS_dez	3017	0	7	0,32	,96
ADS_dez	3017	0	9	0,72	1,17
ACB_jan	3740	0	12	0,83	1,08
ARS_jan	3740	0	7	0,28	,89
ADS_jan	3740	0	12	0,71	1,13
ACB_fev	3911	0	7	0,80	1,06

	N	Min	Max	Média	DP
ARS_fev	3911	0	6	0,25	,81
ADS_fev	3911	0	10	0,68	1,10
ACB_mar	2337	0	8	0,84	1,11
ARS_mar	2337	0	8	0,31	,95
ADS_mar	2337	0	10	0,72	1,20

As distribuições das pontuações que compõem as médias para o total da população foram substancialmente semelhantes nos quatro meses na análise demonstrando uma estabilidade de cada uma das escalas no tempo. (Figuras 5, 6 e 7).

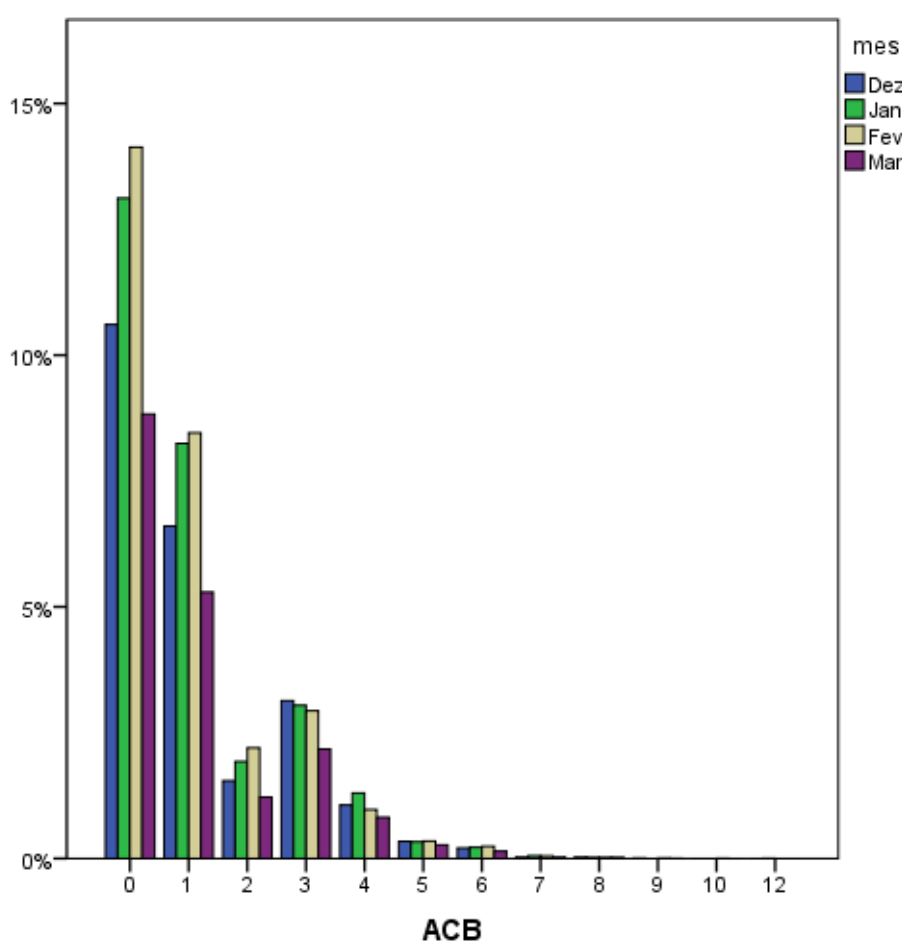


Figura 5 Distribuição das pontuações dos medicamentos anticolinérgicos segundo o mês de análise para a escala *Anticholinergic Cognitive Burden Scale (ACB)*.

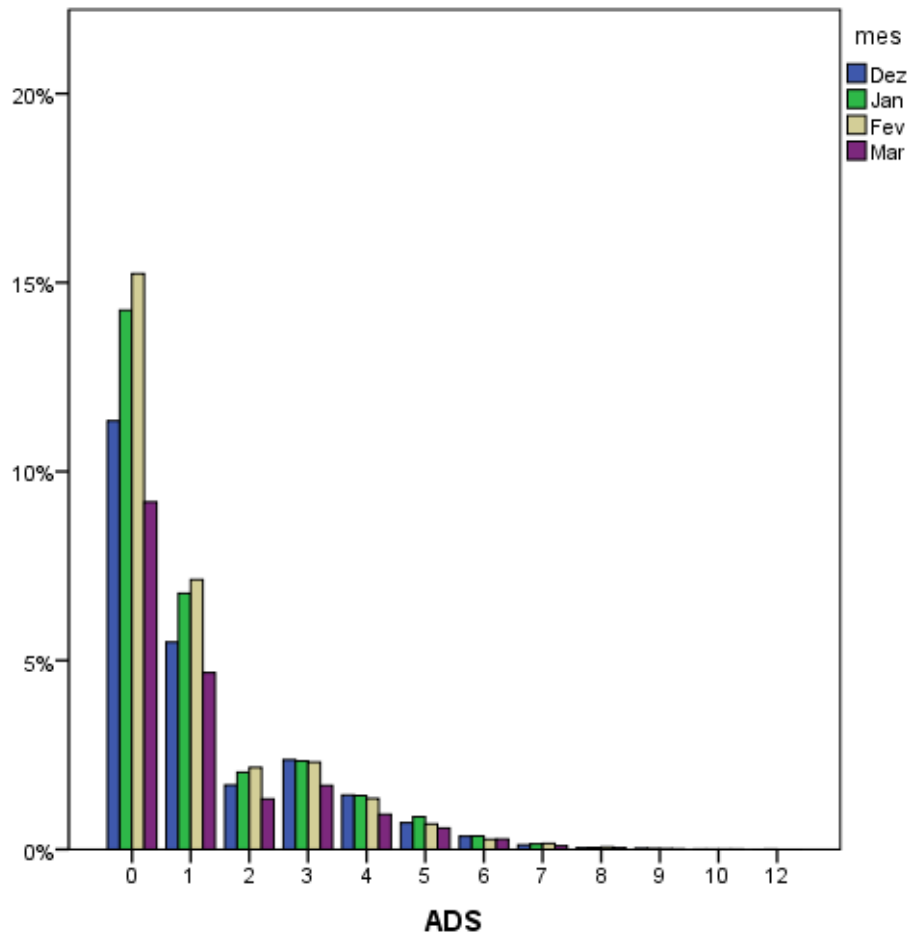


Figura 6 Distribuição das pontuações dos medicamentos anticolinérgicos segundo o mês de análise para a escala *Anticholinergic drug scale* (ADS).

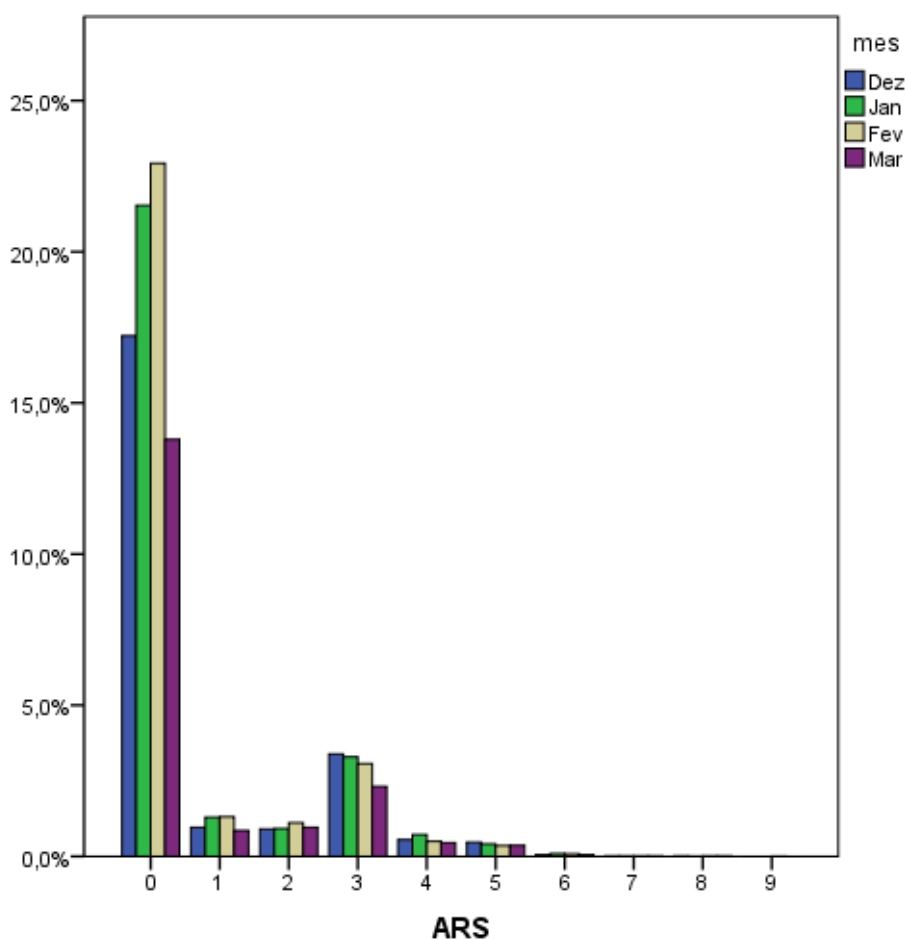


Figura 7 Distribuição das pontuações dos medicamentos anticolinérgicos segundo o mês de análise para a escala *Anticholinergic risk scale* (ARS).

As diferenças nos scores resultantes da aplicação das três escalas entre idosos e total da população aparecem apresentados nas Tabela 9 para *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB), Tabela 10 para a *Anticholinergic drug scale* (ADS), e Tabela 11 para a *Anticholinergic risk scale* (ARS).

5.3.2 Análise de concordância entre as escalas ACB x ARS

Para realizar a análise de concordância entre as escalas, foram agrupados todos os resultados dos quatro meses em análise, obtendo um total de 34539 perfis avaliados com as três escalas. A Tabela 12 apresenta os cruzamentos dos valores obtidos para as comparações das escalas ACB-ARS.

Tabela 12 Distribuição dos pacientes por pontuação segundo as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic risk scale* (ARS).

		ARS										Total
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
ACB	0	14028	1241	786	72							16127
	1	9260	154	453	8	2						9877
	2	2252	39	89	1							2381
	3	477	89	8	2543	629	141	11				3898
	4	43	2	7	962	79	340	1				1434
	5	5		1	355	34	50					445
	6				209	11	11	42	6	4		283
	7				11	4	7	23	4	6		55
	8				1	7	1	16	5	2		32
	9							5				5
	10										1	1
	12								1			1
Total		26065	1525	1344	4162	766	550	98	16	12	1	34539

O valor médio do score da escala ACB foi de 1,06 (DP=1,37), e o score médio da escala ARS foi de 0,68 (DP=1,31). O valor médio da diferença entre as duas escalas para cada perfil avaliado foi de 0,39 (DP=0,94), com uma ligeira assimetria sobre a mediana de +0,195 (Figura 8). Esse valor analisado com um t-test demonstrou ser significativamente diferente de zero ($p < 0,001$).

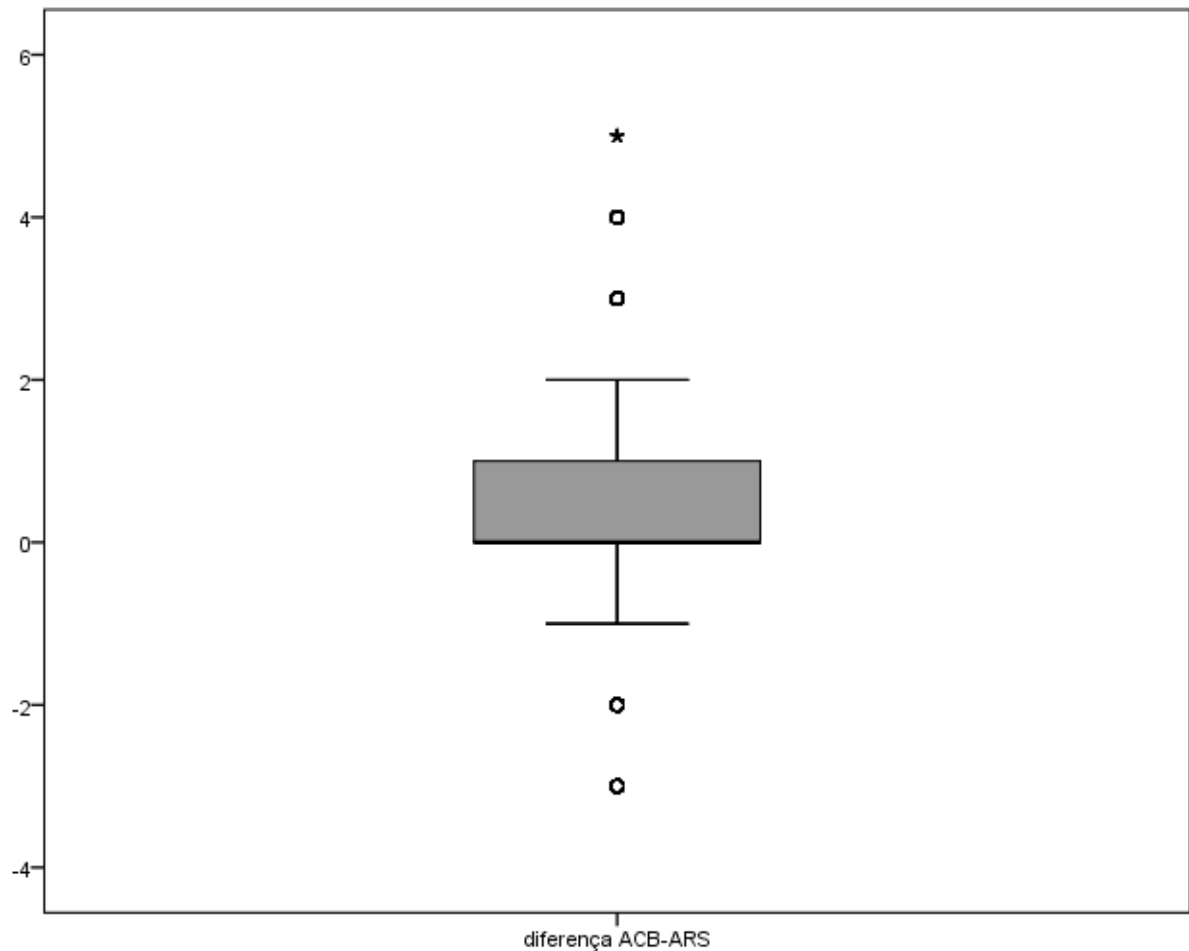


Figura 8 *Box-plot* da distribuição das diferenças entre os escores das escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic risk scale* (ARS).

A Figura 9 representa a concordância entre as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic risk scale* (ARS) segundo método proposto por Bland-Altman. (147) Na regressão linear pode se observar que existe um viés proporcional, com um coeficiente beta padronizado de 0,065 e um $p < 0,001$.

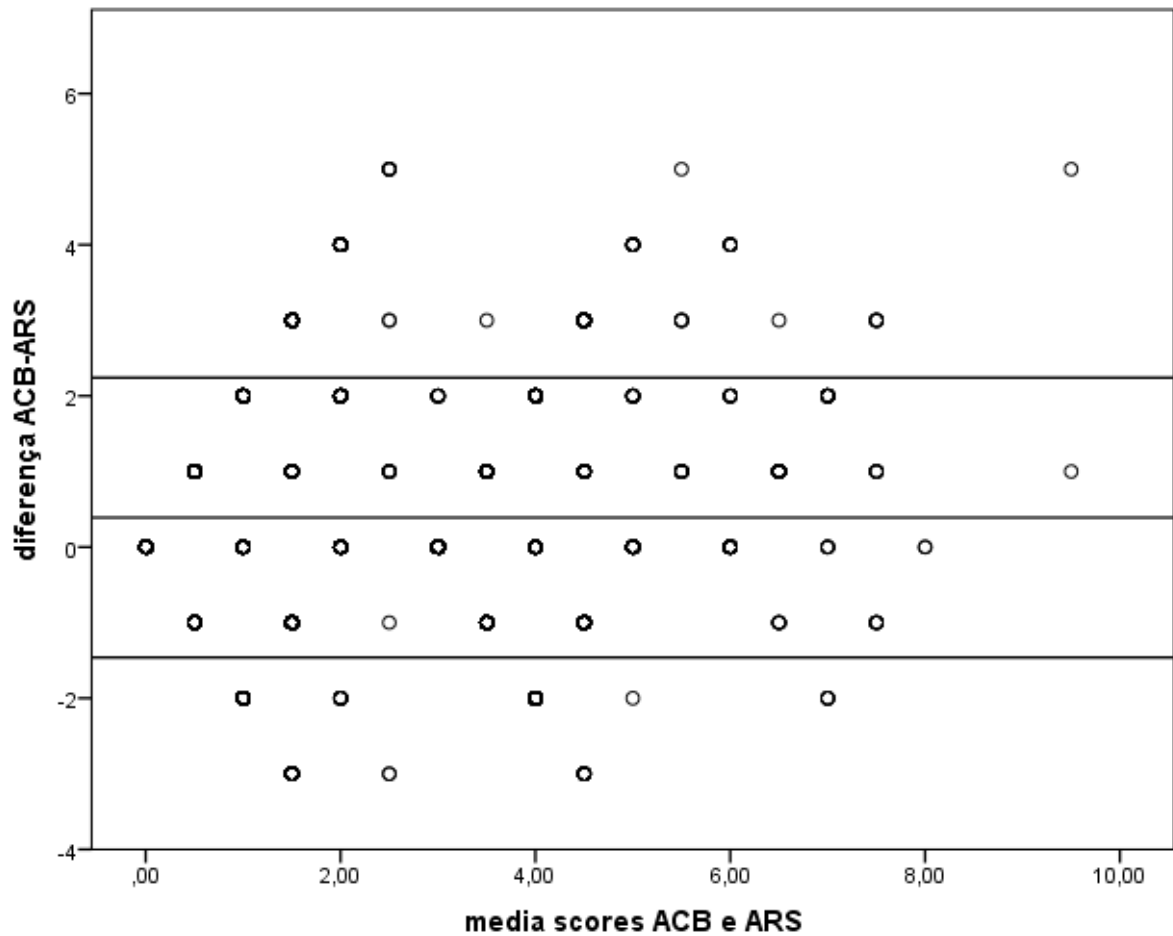


Figura 9 Representação da média versus a diferença entre as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic risk scale* (ARS): gráfico de Bland-Altman.

5.3.3 Análise de concordância entre as escalas ACB x ADS

A Tabela 13 apresenta os cruzamentos dos valores obtidos para as comparações das escalas ACB-ADS.

Tabela 13 Distribuição dos pacientes por pontuação segundo as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic drug scale* (ADS).

		ADS												Total
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	
ACB	0	12142	3637	338	10									16127
	1	5137	3660	953	121	6								9877
	2	2	1017	1020	304	38								2381
	3			189	2331	1170	205	3						3898
	4				240	516	562	114	2					1434
	5					40	172	193	38	2				445
	6						29	108	121	23	2			283
	7							7	14	26	7	1		55
	8								1	14	13	4		32
	9									1	4			5
	10											1		1
	12												1	1
Total		17281	8314	2500	3006	1770	968	425	176	66	26	6	1	34539

O valor médio do score da escala ACB foi de 1,06 (DP=1,37), e o score médio da escala ADS foi de 1,13 (DP=1,57). O valor médio da diferença entre as duas escalas para cada perfil avaliado foi de -0,06 (DP=0,70), com uma ligeira assimetria sobre a mediana de -0,396 (Figura 10). Esse valor analisado com um t-test demonstrou ser significativamente diferente de zero ($p < 0,001$).

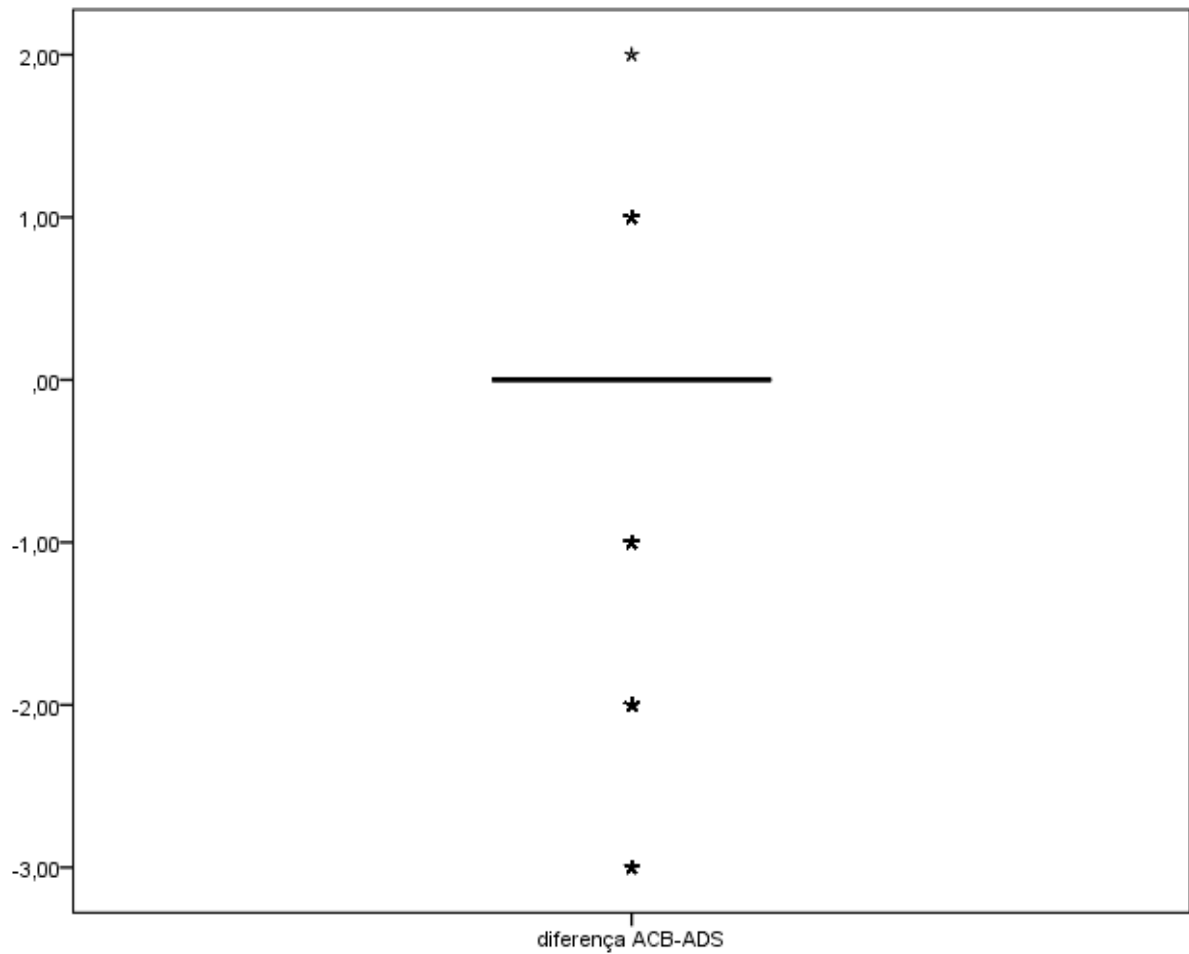


Figura 10 *Box-plot* da distribuição das diferenças entre as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic drug scale* (ADS).

A Figura 11 representa a concordância entre as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic drug scale* (ADS) segundo método proposto por Bland-Altman. (147) Na regressão linear pode se observar que existe um viés proporcional, com um coeficiente beta padronizado de -0,286 e um $p < 0,001$.

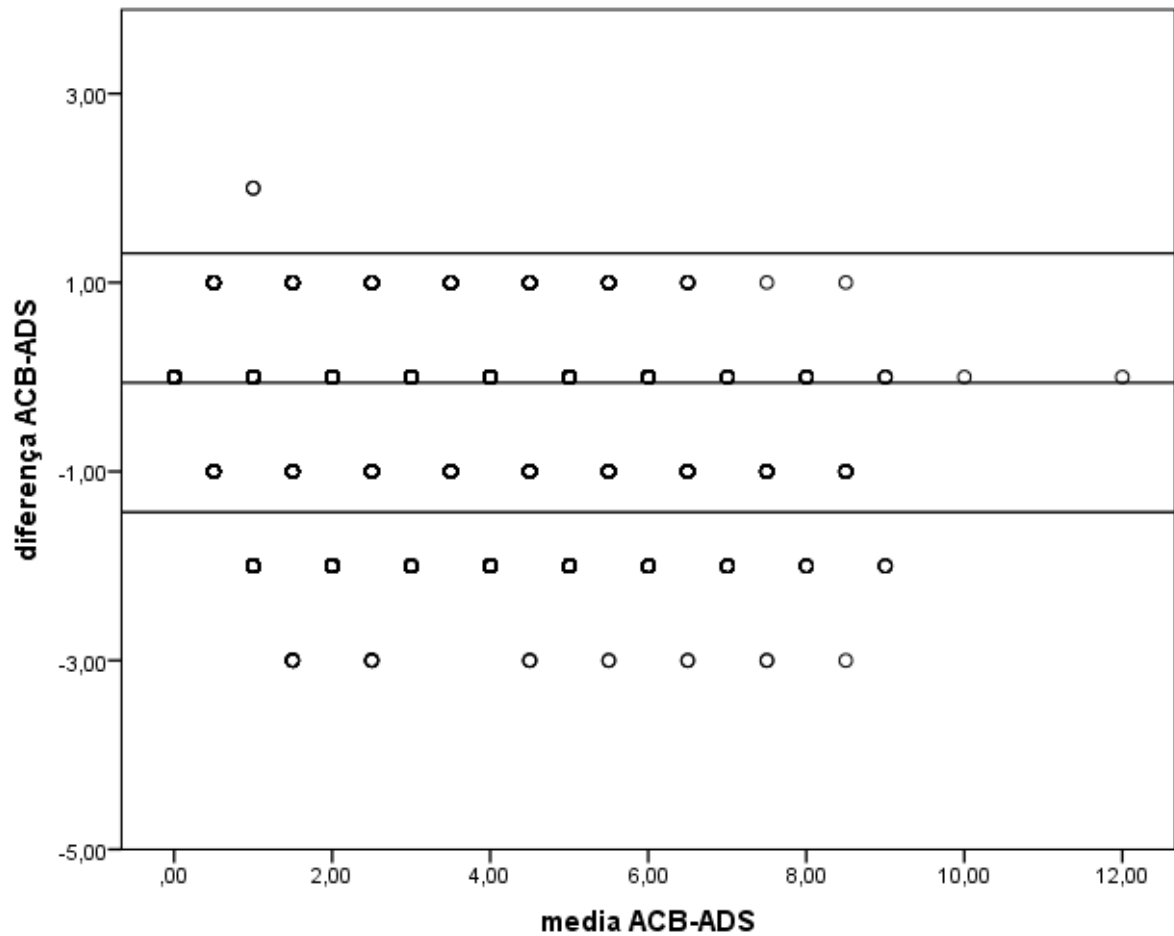


Figura 11 Representação da média versus a diferença entre as escalas *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* (ACB) e *Anticholinergic drug scale* (ADS): gráfico de Bland-Altman.

5.3.4 Análise de concordância entre as escalas ARS x ADS

A Tabela 14 apresenta os cruzamentos dos valores obtidos para as comparações das escalas ARS-ADS.

Tabela 14 Distribuição dos pacientes por pontuação segundo as escalas *Anticholinergic risk scale* (ARS) e *Anticholinergic drug scale* (ADS).

		ADS												Total
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	
ARS	0	15559	7565	2210	542	167	22							26065
	1	1066	274	78	97	9		1						1525
	2	599	453	208	65	14	3	2						1344
	3	57	22	2	1681	1367	610	273	130	20				4162
	4			2	533	129	39	45	7	1	9	1		766
	5				83	79	293	78	8	7	2			550
	6				5	5	1	19	28	26	12	2		98
	7							5		8	1	1	1	16
	8							2	3	4	2	1		12
	9											1		1
Total		17281	8314	2500	3006	1770	968	425	176	66	26	6	1	34539

O valor médio do score da escala ARS foi de 0,68 (DP=1,31) e o score médio da escala ADS foi de 1,13 (DP=1,57). O valor médio da diferença entre as duas escalas para cada perfil avaliado foi de -0,45 (DP=0,99), com uma ligeira assimetria sobre a mediana de -0,733 (Figura 12). Esse valor analisado com um t-test demonstrou ser significativamente diferente de zero ($p < 0,001$).

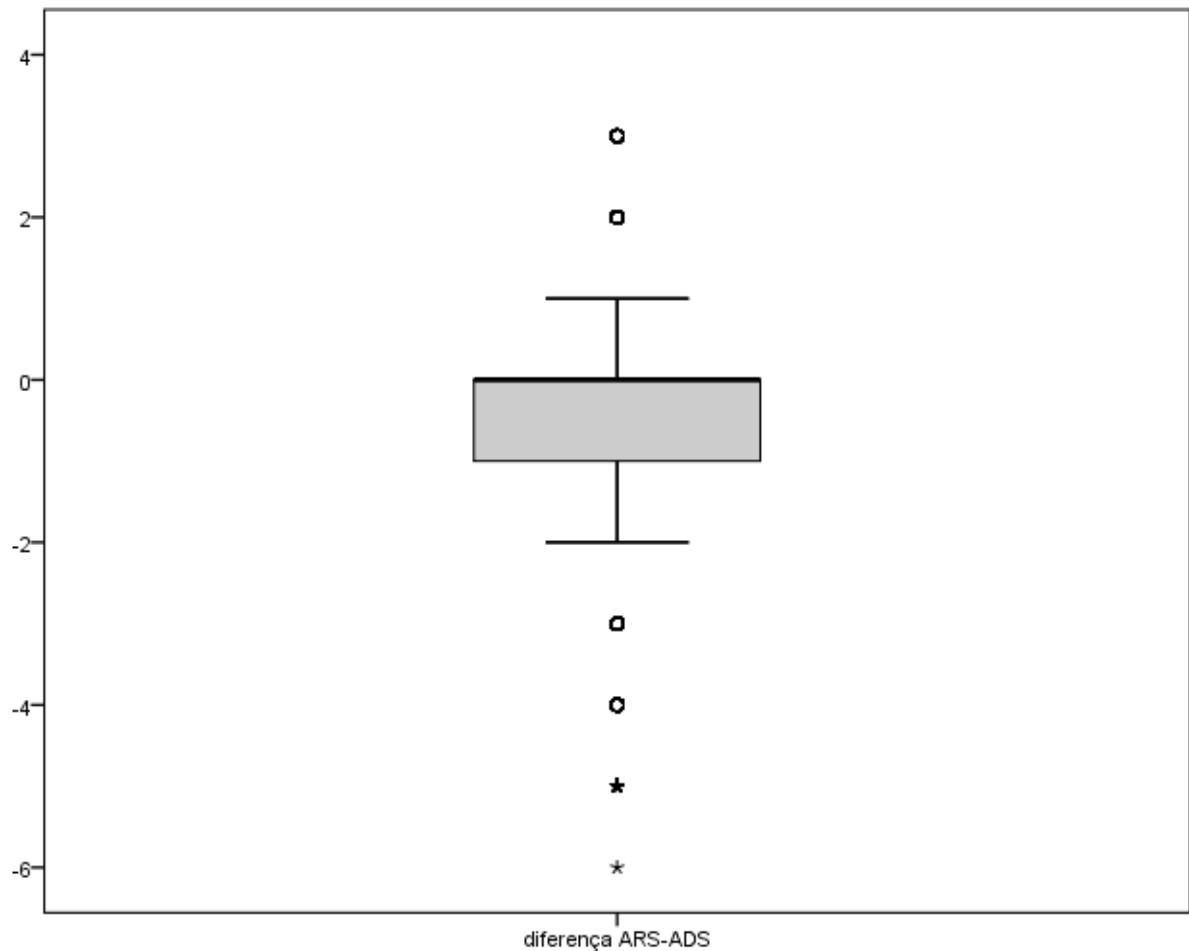


Figura 12 Box-plot da distribuição das diferenças entre as escalas *Anticholinergic risk scale* (ARS) e *Anticholinergic drug scale* (ADS).

A Figura 13 representa a concordância entre as escalas *Anticholinergic risk scale* (ARS) e *Anticholinergic drug scale* (ADS) segundo método proposto por Bland-Altman. (147) Na regressão linear pode se observar que existe um viés proporcional, com um coeficiente beta padronizado de -0,273 e um $p < 0,001$.

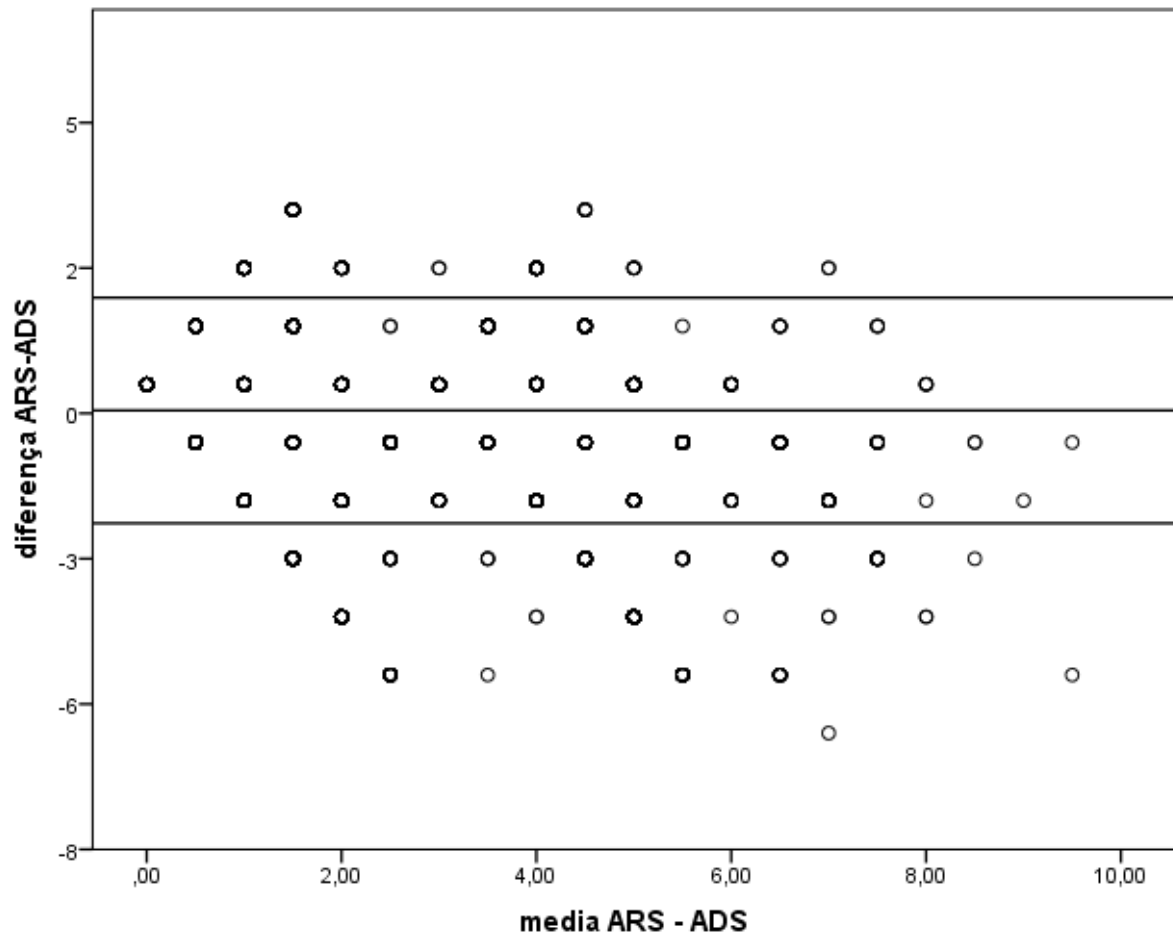


Figura 13 Representação da média versus a diferença entre as escalas *Anticholinergic risk scale* (ARS) e *Anticholinergic drug scale* (ADS): gráfico de Bland-Altman.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo a população idosa representou 37,55% dos usuários do sistema único de saúde no município de Curitiba. Esse dado contrasta com as estatísticas nacionais, que indicam uma taxa de idosos de 12,1% em 2011, sendo que os estados mais envelhecidos são o Sul e o Sudeste com 8,1% da população formada por idosos com 65 anos ou mais. (17) Esse dado pode ser justificado pelo maior número de condições de saúde da população idosa e consequentemente maior utilização dos serviços de saúde e necessidade de medicamentos. As condições crônicas aumentam de 4,6 para 5,8 vezes entre os indivíduos situados na faixa etária de 65 a 75 anos de idade. (13) Em um estudo realizado com 1000 pacientes idosos foi encontrado uma média de 3,4 condições de saúde autor referidas, e uma variação de uma a onze condições de saúde por indivíduo, sendo hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus as condições com maior prevalência, condições essas que exigem monitoramento e tratamento contínuo. (9)

Quando se refere à distribuição de idosos no município de Curitiba existe uma grande variabilidade de acordo com cada distrito sanitário, sendo o distrito Matriz com a maior população de idosos, seguida pelo Portão e Boa vista. (148) No nosso estudo os distritos com maior número de idosos que retiram medicamentos na rede foram os distritos: Boa Vista, seguido do Portão e Cajuru. Essa diferença demonstra que embora o distrito Matriz seja o distrito com maior número de idosos, as taxas de retirada de medicamentos não correspondem às taxas de população, o que pode ser justificado por fatores como o estado de saúde da população, acesso a outros serviços de saúde e nível socioeconômico.

Quando observamos as taxas de mulheres da nossa população, esse gênero representou 69,6% dos pacientes do estudo, dado que vai de acordo com dados nacionais que indicam um excedente de 3941,819 mulheres, sendo a relação de 96 homens para cada 100 mulheres. Esse fenômeno é resultado da diferença na expectativa de vida, maior para as mulheres; e taxas de mortalidade, maiores no sexo masculino, devido principalmente aos maiores números de óbitos por causas externas e menor procura pelos serviços de saúde. (17)

Em 2009 as mulheres representavam 59,6% da população de idosos do município de Curitiba, sendo que a distribuição entre os distritos por sexo mostra que os distritos Matriz, Portão e Boa Vista são os que possuem o percentual maior de idosos do gênero feminino. (148)

A média de idade da população total foi de 56 anos (DP:19,9), e entre os idosos 73 (DP:6,5), demonstrando que o número de idosos mais envelhecidos representa um extrato cada vez maior dessa população. Isso pode ser justificado pela melhora na expectativa de vida nos últimos anos, com incremento de mais de quatro anos de vida em relação ao ano de 2000. Isso reflete a melhora nas condições de vida e assistência à saúde da última década.

Os distritos Matriz, Santa Felicidade, Boa Vista e Portão são os que possuem maior número de idosos com idade igual ou maior de 85 anos.

Embora as três escalas para avaliação de carga anticolinérgica utilizadas no presente estudo tenham se sobreposto, houve diferenças significativas entre o escore anticolinérgico entre as mesmas. Nossos resultados demonstram que a escala ADS teve a maior pontuação média, com resultados semelhantes para a escala ACB. As diferentes pontuações dos medicamentos entre as escalas podem indicar que na nossa amostra a escala ADS apresentou maior sensibilidade, com uma maior taxa de detecção de medicamentos anticolinérgicos. Em contrapartida, a escala ARS, apesar do menor número de medicamentos, apresentou as maiores pontuações individuais (por medicamento), ou seja, maior especificidade para os medicamentos disponíveis nas unidades de saúde em Curitiba.

Esse resultado está de acordo com estudo de Pasina, et al, 2013 que avaliou a carga anticolinérgica, estado funcional e cognitivo de 1380 idosos. Em seus resultados os autores encontraram que a escala ACB foi mais seletiva na identificação de medicamentos com baixo efeito anticolinérgico ou atividade antimuscarínica in vitro capaz de afetar o desempenho cognitivo e físico, enquanto a ARS foi mais específica na identificação de medicamentos associados a um maior grau de declínio cognitivo e funcional. (149)

Estudo anterior que avaliou a concordância entre as três escalas encontrou uma maior pontuação média para a escala ACB, contudo, as escalas ARS e ADS

tiveram resultados semelhantes, fato que não foi observado no presente estudo. (150)

Isso demonstra que a aplicabilidade das listas podem apresentar resultados diferentes de acordo com o perfil dos pacientes e medicamentos disponíveis, considerando que os medicamentos com maiores pontuação são aqueles utilizados para síndromes geriátricas ou doenças como Alzheimer (151), sintomas associados a Doença de Parkinson (152), Hiperplasia prostática Benigna entre outros, não sendo adequado seu uso direto em diferentes contextos, demonstrando ainda que elas não podem ser intercambiáveis. (150)

Os medicamentos com atividade anticolinérgica mais prescritos foram atenolol, furosemida, fluoxetina, dexclorfeniramina, dexametasona, digoxina, prednisona, diazepam, loratadina, metoclopramida, carbamazepina e clorpromazina. Houve diferença no ranqueamento dos medicamentos entre os meses, contudo, o atenolol esteve em primeiro lugar, seguido de fluoxetina e furosemida tanto para a população com idade menor que 65 anos como para os idosos diferindo apenas no número de pacientes expostos em cada mês. A clorpromazina não esteve presente, entre os dez medicamentos mais prescritos para a população com idade menor de 65 anos. Esse resultado pode ser explicado pela ampla utilização de antipsicóticos, muitas vezes inadequada, para o tratamento de idosos com síndrome geriátrica e delirium. (151, 153)

Para os medicamentos mais prescritos, apenas quatro deles tinham pontuação maior que um ponto: três pontos para dexclorfeniramina, carbamazepina e clorpromazina e dois pontos para loratadina. A maioria dos medicamentos com atividade anticolinérgica no nosso estudo tinham pontuação igual a um, demonstrando baixa atividade anticolinérgica. Esses dados vão de acordo com estudo realizado em enfermarias geriátricas na Itália, que apresentou perfil de medicamentos semelhante ao encontrado no nosso estudo. (149)

Contudo, estudos prévios demonstraram que medicamentos como furosemida, digoxina e prednisona, ou seja, com baixa carga anticolinérgica, estiveram entre os medicamentos com maior relevância clínica associada aos desfechos cognitivos. (149, 154)

Salahudeen et al., comparou nove escalas anticolinérgicas em uma população de mais de 500 mil idosos, e os resultados dos medicamentos mais comuns identificados pelas novas escalas se assemelham, com os resultados do nosso estudo. (133)

Em estudo que avaliou o uso de anticolinérgico como preditor de piora dos sintomas de delirium em pacientes com demência, os medicamentos mais prescritos se assemelham com os medicamentos prescritos para a população do nosso estudo, indicando que embora a nossa população seja de idosos residentes na comunidade, eles estão expostos ao mesmo perfil de anticolinérgicos associados com o aparecimento ou exacerbação de quadros de demência. (126)

A fluoxetina um antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, foi um dos medicamentos anticolinérgicos mais frequentemente prescritos em nosso estudo. Isso pode refletir uma preocupação dos clínicos, quanto a prescrição de tricíclicos (TCA) na população idosa, uma vez que a fluoxetina e a amitriptilina são os únicos antidepressivos disponíveis no arsenal terapêutico das unidades de saúde. Entretanto, dois estudos previamente publicados, investigando a relação entre diferentes classes de antidepressivos e queda, documentaram que a utilização de ISRS em idosos parece não ser mais segura do que a utilização de TCAs. (142) Dessa forma, a utilização maciça da fluoxetina na nossa população é bastante preocupante, uma vez que esse medicamento pode agregar riscos importantes aos idosos.

Sob uma outra perspectiva, estudo prévio avaliando a relação entre o uso de psicotrópicos e queda mostrou que a redução no número de psicotrópicos esteve associado à redução no número de quedas. (153)

Dados da SMS de Curitiba mostram que mais de 80% das quedas ocorreram na população idosa, e que a faixa etária com 80 anos ou mais é a que apresenta o maior número de caso, com 57,9% do total. Além de serem o grupo com as maiores taxas de queda, são também, os que apresentam maiores chances de óbito relacionado a queda, com 323 óbitos por 100.000 habitantes. (155) Sabemos que as alterações próprias do envelhecimento e o aumento no número de idosos fragilizados, são fatores que tornam essa população mais susceptíveis a queda.

Considerando que entre os dez medicamentos mais prescritos para os idosos no nosso estudo, quatro são psicotrópicos, nossa população estaria mais exposta a risco de quedas. Assim, intervenções com objetivo de diminuir a carga anticolinérgica entre os idosos são de grande relevância na assistência primária a saúde, uma vez que os danos relacionados a quedas são graves e onerosos, e na sua maioria evitáveis. (153, 156-159)

Embora os resultados para mortalidade associada ao uso de anticolinérgico sejam inconclusivos, o uso de anticolinérgicos é um fator de risco importante para reação adversa (160), que por sua vez podem levar a hospitalizações e, de maneira indireta, a um aumento da mortalidade. (159, 161, 162) No município de Curitiba a taxa de mortalidade entre os idosos relacionada a quedas foi responsável de maneira isolada no aumento da taxa global ao longo dos anos, e em 2011 foi de 61,6 por 100.000 habitantes. (163)

Além disso, dados sobre internações no município de Curitiba no ano de 2011 mostram que os idosos foram os usuários com maior número de hospitalizações, com 3,7% de óbitos entre os adultos e os idosos. (163) Em 2006, os idosos representavam 8,41% da população de Curitiba e foram responsáveis por 17,55% do total de hospitalizações no mesmo período. (155)

As doenças circulatórias são a maior causa de hospitalização entre os idosos de todas as faixas etárias, seguido das doenças respiratórias e neoplasias. Para os idosos com idade igual ou maior que oitenta anos, a fratura de fêmur configura a terceira causa mais frequente de hospitalização. (155)

No que tange as escalas anticolinérgicas, estudo de base populacional com 21,636 pacientes da Europa demonstrou que os pacientes que tinham maiores pontuações na escala ACB estavam em risco aumentado de mortalidade e eventos cardiovascular quando comparados com aqueles que não utilizavam anticolinérgicos, ou com carga anticolinérgica total menor para ACB. (164)

Entretanto devemos considerar que para medicamentos com indicações clínicas importantes, como a digoxina, alternativas terapêuticas não-anticolinérgicas, podem não estar disponíveis, e reduzir a carga anticolinérgicas nesses pacientes pode ser uma prática difícil.

Embora o uso de anticolinérgico em idosos esteja relacionado com desfechos negativos e existam várias ferramentas com objetivo de garantir a prescrição adequada na população idosa, quando as mudanças temporais foram consideradas na prescrição de anticolinérgicos em idosos, observou-se um aumento de 7,3% em 1995 para 9,9% em 2010, de idosos expostos aos anticolinérgicos, com polifarmácia presente em aproximadamente 55% da população. (165)

No nosso estudo não houve diferenças entre as pontuações individuais entre as listas para a maioria dos medicamentos sendo que somente a ranitidina foi pontuada com risco diferente na escala ACB, indicando que para esse perfil de medicamentos há concordância quando se avalia a pontuação dada aos medicamentos para as três escalas.

Quando avaliamos a carga anticolinérgicas dos medicamentos prescritos na nossa população, os resultados vão de encontro aos encontrados em estudo realizado na Espanha em pacientes psiquiátricos, onde a maioria dos medicamentos pertencem a escala ACB, embora, muito semelhante ao número da escala ADS, e para a escala ARS, mesmo com um número menor, eles apresentam maiores pontuações. (150)

Esses resultados reforçam a hipótese de maior especificidade da escala ARS para os medicamentos com atividade anticolinérgica com maior significado clínico, indicando que a especificidade poderia ser um melhor preditor para maior risco de prejuízo físico. (149)

Em estudo de coorte prospectivo o uso da escala ARS foi associado a maior probabilidade de um paciente evoluir de um estado "acordado sem delírio" para "delírio", quando comparada com a escala ADS. Porém, é importante considerar que somente a escala ADS foi validada considerando a carga anticolinérgica sérica. (166)

Nossos resultados demonstram que as escalas não apresentam boa concordância entre si, contudo, as escalas ACB e ADS tiveram um diferença entre as médias menor do que quando comparadas com a escala ARS, indicando que talvez essa diferença não tenha impacto clínico importante. Estudo realizado na Espanha confirma nossos resultados e indica uma correlação fraca entre as escalas. (150)

Nosso estudo confirma a hipótese de estudos anteriores que as escalas não são intercambiáveis e que é necessário que haja cautela na interpretação dos resultados sobre exposição aos anticolinérgicos uma vez que as escalas apresentam grande variabilidade. (149, 150, 167)

A baixa concordância pode ser explicada pela diferente classificação de atividade anticolinérgica e as pontuações atribuídas para o mesmo medicamento entre as escalas e o número de medicamentos com atividade anticolinérgica incluídos, além da frequência com que as listas são atualizadas.

Por exemplo, no nosso estudo a ranitidina teve pontuação igual para as escalas ACB e ADS, enquanto, a loratadina esteve presente apenas na escala ARS.

Outro ponto importante é a validade dos resultados de atividade anticolinérgica no soro e os efeitos adversos sobre o sistema nervoso central, além, da influência entre as doses e tempo de tratamento.

Não existem estudos que demonstrem se existe diferença de efeito entre seis medicamentos com pontuação igual a um nas escalas anticolinérgicas e dois medicamentos com pontuação igual a três.

Recente revisão sistemática mostrou alta variabilidade no método utilizado para desenvolver as escalas de risco anticolinérgico, na sua maioria desenvolvidas a partir exclusivamente da descrição de atividade anticolinérgica, escalas previamente publicadas e opinião de especialista poderiam contribuir para os diferentes escores para um mesmo paciente quando diferentes escalas são utilizadas. (132)

O princípio da linearidade de efeito assumido pelas listas que considera que os efeitos anticolinérgicos são aditivos, também é um fator importante, pois descarta a possibilidade dos efeitos sobre diferentes subtipos de receptores muscarínicos, interações de sinergia entre os medicamentos ou antagonismo e desenvolvimento de tolerância. (115, 168, 169)

Quando avaliamos a concordância entre dois métodos é comum que testes como o Kappa e Kappa ponderado sejam utilizados para tal análise, entretanto, é necessários que se façam algumas considerações da aplicabilidade dos mesmos e a confiança dos seus resultados para esse tipo de análise. (172)

O Kappa é uma medida de concordância interobservador e mede o grau de concordância entre variáveis nominais, essa concordância varia entre “0” que representa não haver concordância e “1” que representa uma concordância perfeita. Porém, o Kappa não tem uma interpretação da intensidade da discordância e considera que qualquer erro tem o mesmo valor.

Pensando nessa desvantagem, alguns autores utilizam o Kappa ponderado que possibilita quantificar o grau de discordância. Para tanto se utilizam categorias e desta forma é possível diferenciar a gravidade das discordâncias, como por exemplo, quando dois médicos estão avaliando um indivíduo como doente, suspeito e não doente, se um médico diagnostica como doente e outro como não doente a gravidade da discordância é maior que se ele tivesse sido diagnosticado como doente e suspeito, mas ainda assim não temos o valor, ou seja, não podemos dizer que doente seja o dobro de não doente.

Devemos considerar que as prevalências dos eventos avaliados também influenciam os resultados e a comparação entre os resultados dos estudos só poderá ser realizada se ambos utilizaram o mesmo sistema de pesos para as categorias.

Para as escalas anticolinérgicas quando você classifica a exposição como nenhuma, fraca e forte, você assume que os riscos das pontuações de cada classificação são iguais, por exemplo, pontuações maiores que três são consideradas como forte, mas uma pontuação de três não é igual a oito.

Já o teste proposto por Bland e Altman para avaliar a concordância entre duas variáveis parte de uma visualização gráfica a partir de um gráfico de dispersão entre a diferença das duas variáveis e a média das duas. Neste gráfico é possível visualizar o viés (o quanto as diferenças se afastam do valor zero), o erro (a dispersão dos pontos das diferenças ao redor da média), além de outliers e tendências.

A sua interpretação não deve ser apenas estatística, e sim clínica. Devemos discutir se o viés tem importância clínica e então definir se mesmo existindo diferença elas são relevantes ao ponto de dizer que os métodos podem ou não ser intercambiáveis.

Além da relevância clínica das diferenças entre as médias, é preciso definir os limites de concordância aceitáveis para as escalas anticolinérgicas, garantindo assim maior robustez para os resultados.

Nosso estudo apresenta algumas limitações, inerentes ao seu desenho metodológico retrospectivo e sua fonte de dados (banco de dados de dispensação). Como não houve uma entrevista ou consulta direta ao paciente: não pôde se verificar se os medicamentos dispensados foram consumidos e, se sim, por quanto tempo; não se considerou automedicação, através, por exemplo, dos medicamentos isentos de prescrição, visto que para a dispensação na unidade de saúde, exige-se obrigatoriamente uma prescrição; e não se condirou medicamentos possivelmente utilizados pelos pacientes, que não compunham o arsenal terapêutico das unidades de saúde.

Contudo, consideramos que isso não reduz seus méritos, visto que a partir de população significativa de idosos residentes na comunidade, proporcionamos um diagnóstico situacional quanto à carga anticolinérgica dos medicamentos utilizados nas unidades de saúde de Curitiba.

Estudos complementares são necessários para avaliação do impacto clínico da carga anticolinérgica na nossa população.

7 CONCLUSÕES

- O presente estudo proporcionou o diagnóstico situacional da exposição aos medicamentos com atividade anticolinérgica em idosos polimedicados residentes da comunidade no âmbito do SUS, auxiliando a preencher a lacuna de conhecimento nessa área no Brasil, até então pouco explorada.
- Os medicamentos com efeitos anticolinérgicos mais prescritos foram atenolol, furosemida, fluoxetina, dexclorfeniramina e dexametasona seguindo o padrão de estudos anteriores.
- Houve diferença na concordância entre todas as escalas, entretanto, consideramos que as escalas ACB x ADS são intercambiáveis. A escala ARS foi a escala que apresentou menor pontuação entre as escalas e maior discordância entre elas.
- Até o momento não existe uma escala padronizada para medir a exposição aos anticolinérgicos na prática clínica, permanecendo um desafio à avaliação da exposição aos anticolinérgicos devido à complexidade no cálculo da exposição aos anticolinérgicos, à falta de constantes atualizações, bem como associações de exposição aos anticolinérgicos e resultados clinicamente significativos, além do uso de métodos estatísticos inadequados para a análise de concordância entre as escalas.

REFERÊNCIAS

1. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002 Dec;50(12):1962-8.
2. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004 Jul 3;329(7456):15-9.
3. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998 Apr 15;279(15):1200-5.
4. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002 Apr;24(2):46-54.
5. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011 Nov 24;365(21):2002-12.
6. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31.
7. Camarano AA, Fernando L, Resende DL, Gomes GM. ENVELHECIMENTO DA POPULAÇÃO BRASILEIRA : UMA CONTRIBUIÇÃO DEMOGRÁFICA *. 2002.
8. Nations U. World Population Ageing 2013.
9. Baldoni Ade O, Ayres LR, Martinez EZ, Dewulf Nde L, Dos Santos V, Pereira LR. Factors associated with potentially inappropriate medications use by the elderly according to Beers criteria 2003 and 2012. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(2):316-24.
10. Nasri F. Demografi a e epidemiologia do envelhecimento O envelhecimento populacional no Brasil The aging population in Brazil. 2008;6(2):11-3.
11. . 2010 2008.
12. Wier L, Pfuntner A, Steiner C. Hospital Utilization among Oldest Adults, 2008: Statistical Brief #103. 2006 Feb.
13. Kalache A, Veras RP, Ramos LR. O envelhecimento da população mundial. um desafio novo. 1987.
14. Chaimowicz F. [Health of Brazilian elderly just before of the 21st century: current problems, forecasts and alternatives]. *Rev Saude Publica*. 1997 Apr;31(2):184-200.

15. Veras RP. [International experiences and trends in health care models for the elderly]. *Cien Saude Colet*. 2012 Jan;17(1):231-8.
16. Carvalho JAM, Garcia RA. O envelhecimento da população brasileira : um enfoque demográfico The aging process in the Brazilian population : a demographic approach. *Caderno Saúde Pública*. 2003;19(3):725-33.
17. CENSO DEMOGRÁFICO 2010 Características da população e dos domicílios: resultados do universo. 2011.
18. Honorato dos Santos de Carvalho VC, Rossato SL, Fuchs FD, Harzheim E, Fuchs SC. Assessment of primary health care received by the elderly and health related quality of life: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2013;13:605.
19. Carvalho JA, Rodriguez-Wong LL. [The changing age distribution of the Brazilian population in the first half of the 21st century]. *Cad Saude Publica*. 2008 Mar;24(3):597-605.
20. Rodríguez-wong LL. A transição da estrutura etária da população brasileira na primeira metade do século XXI The changing age distribution of the Brazilian population in the first half of the 21 st century. 2008;24(3):597-605.
21. Gragnolati M, Jorgensen OH, Rocha R, Fruttero A. Growing Old in an Older Brazil: The World Bank; 2011.
22. Institutes N, Health OF, Services H. Why Population Aging Matters A Global Perspective.
23. Coelho Filho JM, Ramos LR. [Epidemiology of ageing in Northeastern Brazil: results of a household survey]. *Rev Saude Publica*. 1999 Oct;33(5):445-53.
24. Cigolle CT, Langa KM, Kabeto MU, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions and disability: the Health and Retirement Study. *Ann Intern Med*. 2007 Aug 7;147(3):156-64.
25. Kanso S. Processo de envelhecimento populacional - um panorama mundial *. 2013:1-23.
26. Moraes END. ATENÇÃO À SAÚDE DO IDOSO: Aspectos Conceituais.
27. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):173-84.
28. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):781-7.
29. Cho S, Lau SW, Tandon V, Kumi K, Pfuma E, Abernethy DR. Geriatric drug evaluation: where are we now and where should we be in the future? *Arch Intern Med*. 2011 May 23;171(10):937-40.

30. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976 Mar;31(2):155-63.
31. Wynne HA, Blagburn J. Drug treatment in an ageing population: practical implications. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):246-50.
32. Reidenberg MM, Levy M, Warner H, Coutinho CB, Schwartz MA, Yu G, et al. Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther*. 1978 Apr;23(4):371-4.
33. Pomara N, Stanley B, Block R, Guido J, Russ D, Berchou R, et al. Adverse effects of single therapeutic doses of diazepam on performance in normal geriatric subjects: relationship to plasma concentrations. *Psychopharmacology (Berl)*. 1984;84(3):342-6.
34. Pomara N, Stanley B, Block R, Berchou RC, Stanley M, Greenblatt DJ, et al. Increased sensitivity of the elderly to the central depressant effects of diazepam. *J Clin Psychiatry*. 1985 May;46(5):185-7.
35. Herings RM, Stricker BH, de Boer A, Bakker A, Sturmans F. Benzodiazepines and the risk of falling leading to femur fractures. Dosage more important than elimination half-life. *Arch Intern Med*. 1995 Sep 11;155(16):1801-7.
36. Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987 Jan;240(1):159-66.
37. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging*. 2015 Dec;32(12):999-1008.
38. Andreazza RS, Silveira De Castro M, Sippel Koche P, Heineck I. Causes of drug-related problems in the emergency room of a hospital in southern Brazil. *Gac Sanit*. 2011 Nov-Dec;25(6):501-6.
39. de Aquino DS. [Why rational drug use must be a priority?]. *Cien Saude Colet*. 2008 Apr;13 Suppl:733-6.
40. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*. 2001 May-Jun;31(4):199-205.
41. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health*. 2008 Jul;98(7):1198-200.
42. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):173-86.
43. Veehof L, Stewart R, Haaijer-Ruskamp F, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Fam Pract*. 2000 Jun;17(3):261-7.

44. Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ*. 2006 Jul 15;333(7559):143-5.
45. Fulton MM, Allen ER. Polypharmacy in the elderly: a literature review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2005 Apr;17(4):123-32.
46. Bjerrum L, Rosholm JU, Hallas J, Kragstrup J. Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of a prescription database. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(1):7-11.
47. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ*. 1997 Oct 25;315(7115):1096-9.
48. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57-65.
49. Galato D, da Silva ES, Tiburcio Lde S. [Study of the use of medicine in elderly living in a city in the South of Santa Catarina (Brazil): a look at the polymedication]. *Cien Saude Colet*. 2010 Sep;15(6):2899-905.
50. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K. Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother*. 2001 Sep;35(9):1004-9.
51. Junius-Walker U, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract*. 2007 Feb;24(1):14-9.
52. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 2008 Dec 24;300(24):2867-78.
53. Neves SJ, Marques AP, Leal MC, Diniz Ada S, Medeiros TS, Arruda IK. Epidemiology of medication use among the elderly in an urban area of Northeastern Brazil. *Rev Saude Publica*. 2013 Aug;47(4):759-67; discussion 68.
54. Marin MJ, Cecilio LC, Perez AE, Santella F, Silva CB, Goncalves Filho JR, et al. [Use of medicines by the elderly in a Family Health Program unit in Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2008 Jul;24(7):1545-55.
55. Carvalho MF, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, Secoli SR, Ribeiro E, Lebrao ML, et al. Polypharmacy among the elderly in the city of Sao Paulo, Brazil - SABE Study. *Rev Bras Epidemiol*. 2012 Dec;15(4):817-27.
56. Dal Pizzol Tda S, Pons Eda S, Hugo FN, Bozzetti MC, Sousa Mda L, Hilgert JB. [Use of medication by the elderly in urban and rural areas in southern Brazil: a population-based study]. *Cad Saude Publica*. 2012 Jan;28(1):104-14.
57. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jan;70(1):1-11.

58. Larsen PD, Martin JL. Polypharmacy and elderly patients. *AORN J*. 1999 Mar;69(3):619-22, 25, 27-8.
59. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA*. 2002 Jan 16;287(3):337-44.
60. Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jonsson PV, Carpenter I, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005 Mar 16;293(11):1348-58.
61. Nobili A, Licata G, Salerno F, Pasina L, Tettamanti M, Franchi C, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 May;67(5):507-19.
62. Lu WH, Wen YW, Chen LK, Hsiao FY. Effect of polypharmacy, potentially inappropriate medications and anticholinergic burden on clinical outcomes: a retrospective cohort study. *CMAJ*. 2015 Mar 3;187(4):E130-7.
63. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med*. 2001 Jul 9;161(13):1629-34.
64. Weng MC, Tsai CF, Sheu KL, Lee YT, Lee HC, Tzeng SL, et al. The impact of number of drugs prescribed on the risk of potentially inappropriate medication among outpatient older adults with chronic diseases. *QJM*. 2013 Nov;106(11):1009-15.
65. Lai SW, Liao KF, Liao CC, Muo CH, Liu CS, Sung FC. Polypharmacy correlates with increased risk for hip fracture in the elderly: a population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2010 Sep;89(5):295-9.
66. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):185-91.
67. Sarkisian CA, Lachs MS. "Failure to thrive" in older adults. *Ann Intern Med*. 1996 Jun 15;124(12):1072-8.
68. Bjorkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. *Ann Pharmacother*. 2002 Nov;36(11):1675-81.
69. Rollason V, Vogt N. Reduction of polypharmacy in the elderly: a systematic review of the role of the pharmacist. *Drugs Aging*. 2003;20(11):817-32.
70. Sloan RW. Drug interactions. *Am Fam Physician*. 1983 Feb;27(2):229-38.
71. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003 Mar 5;289(9):1107-16.

72. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1652-8.
73. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, et al. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. *Am J Med*. 1995 Jul;99(1):48-54.
74. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet*. 1984 Nov 10;2(8411):1082-3.
75. Gill SS, Mamdani M, Naglie G, Streiner DL, Bronskill SE, Kopp A, et al. A prescribing cascade involving cholinesterase inhibitors and anticholinergic drugs. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 11;165(7):808-13.
76. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345-51.
77. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004 Feb;38(2):303-12.
78. Colley CA, Lucas LM. Polypharmacy: the cure becomes the disease. *J Gen Intern Med*. 1993 May;8(5):278-83.
79. Salazar JA, Poon I, Nair M. Clinical consequences of polypharmacy in elderly: expect the unexpected, think the unthinkable. *Expert Opin Drug Saf*. 2007 Nov;6(6):695-704.
80. Tinetti ME, Bogardus ST, Jr., Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med*. 2004 Dec 30;351(27):2870-4.
81. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1453-9.
82. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005 Aug 10;294(6):716-24.
83. Holmes HM, Hayley DC, Alexander GC, Sachs GA. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med*. 2006 Mar 27;166(6):605-9.
84. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: "There's got to be a happy medium". *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1592-601.
85. Dwyer LL, Han B, Woodwell DA, Rechtsteiner EA. Polypharmacy in nursing home residents in the United States: results of the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 Feb;8(1):63-72.

86. Rozenfeld S, Fonseca MJ, Acurcio FA. Drug utilization and polypharmacy among the elderly: a survey in Rio de Janeiro City, Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008 Jan;23(1):34-43.
87. Loyola Filho AI, Firmo JO, Uchoa E, Lima-Costa MF. Birth cohort differences in the use of medications in a Brazilian population of older elderly: the Bambui Cohort Study of Aging (1997 and 2008). *Cad Saude Publica*. 2011;27 Suppl 3:S435-43.
88. Barber N, Bradley C, Barry C, Stevenson F, Britten N, Jenkins L. Measuring the appropriateness of prescribing in primary care: are current measures complete? *J Clin Pharm Ther*. 2005 Dec;30(6):533-9.
89. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ*. 1997 Feb 1;156(3):385-91.
90. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825-32.
91. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997 Jul 28;157(14):1531-6.
92. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med*. 2003 Dec 8-22;163(22):2716-24.
93. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. *JAMA*. 2001 Dec 12;286(22):2823-9.
94. Hanlon JT, Schmader KE, Boult C, Artz MB, Gross CR, Fillenbaum GG, et al. Use of inappropriate prescription drugs by older people. *J Am Geriatr Soc*. 2002 Jan;50(1):26-34.
95. Knight EL, Avorn J. Quality indicators for appropriate medication use in vulnerable elders. *Ann Intern Med*. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):703-10.
96. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992 Oct;45(10):1045-51.
97. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Nov;63(11):2227-46.
98. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Apr;60(4):616-31.
99. Fick DM, Mion LC, Beers MH, J LW. Health outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health*. 2008 Feb;31(1):42-51.

100. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Aug;63(8):725-31.
101. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007 Apr;32(2):113-21.
102. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):213-8.
103. Soares MA, Fernandez-Llimos F, Cabrita J, Morais J. [Tools to evaluate potentially inappropriate prescription in the elderly: a systematic review]. *Acta Med Port*. 2011 Sep-Oct;24(5):775-84.
104. Willcox SM, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inappropriate drug prescribing for the community-dwelling elderly. *JAMA*. 1994 Jul 27;272(4):292-6.
105. Lane CJ, Bronskill SE, Sykora K, Dhalla IA, Anderson GM, Mamdani MM, et al. Potentially inappropriate prescribing in Ontario community-dwelling older adults and nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jun;52(6):861-6.
106. Davidoff AJ, Miller GE, Sarpong EM, Yang E, Brandt N, Fick DM. Prevalence of potentially inappropriate medication use in older adults using the 2012 Beers criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Mar;63(3):486-500.
107. Gorzoni ML, Fabbri RM, Pires SL. [Beer-Fick criteria and generic drugs in Brazil]. *Rev Assoc Med Bras*. 2008 Jul-Aug;54(4):353-6.
108. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing*. 2008 Nov;37(6):673-9.
109. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72-83.
110. Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, O'Mahony D. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2011 Jun 13;171(11):1013-9.
111. Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit for The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014 Feb;31(2):131-40.
112. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: how to reduce the harmful drug load and yet add needed drugs in the elderly? Proposal of a new drug classification: fit for the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Mar;57(3):560-1.
113. Shekelle PG, MacLean CH, Morton SC, Wenger NS. Acove quality indicators. *Ann Intern Med*. 2001 Oct 16;135(8 Pt 2):653-67.

114. Shrank WH, Polinski JM, Avorn J. Quality indicators for medication use in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Oct;55 Suppl 2:S373-82.
115. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Ling SM, Windham BG, Harris TB, et al. Drug burden index score and functional decline in older people. *Am J Med*. 2009 Dec;122(12):1142-9 e1-2.
116. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, Alexander GC, Budnitz DS. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. *JAMA Psychiatry*. 2014 Sep;71(9):1006-14.
117. Wilson NM, Hilmer SN, March LM, Cameron ID, Lord SR, Seibel MJ, et al. Associations between drug burden index and falls in older people in residential aged care. *J Am Geriatr Soc*. 2011 May;59(5):875-80.
118. de Leon J. Paying attention to pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms to progress in the area of anticholinergic use in geriatric patients. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):635-46.
119. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Feb;114(2):151-9.
120. Scarr E. Muscarinic receptors: their roles in disorders of the central nervous system and potential as therapeutic targets. *CNS Neurosci Ther*. 2012 May;18(5):369-79.
121. Abrams P, Andersson KE, Buccafusco JJ, Chapple C, de Groat WC, Fryer AD, et al. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol*. 2006 Jul;148(5):565-78.
122. Gerretsen P, Pollock BG. Drugs with anticholinergic properties: a current perspective on use and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2011 Sep;10(5):751-65.
123. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000 Sep;93(9):457-62.
124. Campbell N, Boustani M, Limbil T, Ott C, Fox C, Maidment I, et al. The cognitive impact of anticholinergics: a clinical review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:225-33.
125. Trifiro G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):611-20.
126. Tamura BK, Bell CL, Inaba M, Masaki KH. Outcomes of polypharmacy in nursing home residents. *Clin Geriatr Med*. 2012 May;28(2):217-36.
127. Tune L, Coyle JT. Acute extrapyramidal side effects: serum levels of neuroleptics and anticholinergics. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;75(1):9-15.
128. Fosnes GS, Lydersen S, Farup PG. Drugs and constipation in elderly in nursing homes: what is the relation? *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:290231.

129. Paul KJ, Walker RL, Dublin S. Anticholinergic medications and risk of community-acquired pneumonia in elderly adults: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Mar;63(3):476-85.
130. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med.* 2001 Apr 23;161(8):1099-105.
131. Landi F, Dell'Aquila G, Collamati A, Martone AM, Zuliani G, Gasperini B, et al. Anticholinergic drug use and negative outcomes among the frail elderly population living in a nursing home. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(11):825-9.
132. Rudd KM, Raehl CL, Bond CA, Abbruscato TJ, Stenhouse AC. Methods for assessing drug-related anticholinergic activity. *Pharmacotherapy.* 2005 Nov;25(11):1592-601.
133. Lu CJ, Tune LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003 Jul-Aug;11(4):458-61.
134. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Aug;80(2):209-20.
135. Nebes RD, Pollock BG, Halligan EM, Kirshner MA, Houck PR. Serum anticholinergic activity and motor performance in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jan;62(1):83-5.
136. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Perez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016 Jan-Feb;62:1-8.
137. Salahudeen MS, Hilmer SN, Nishtala PS. Comparison of anticholinergic risk scales and associations with adverse health outcomes in older people. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Jan;63(1):85-90.
138. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol.* 2006 Dec;46(12):1481-6.
139. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med.* 2008 Mar 10;168(5):508-13.
140. Boustani M, Campbell AJ, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain : a review and practical application. 2008;4:311-20.
141. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ.* 2006 Feb 25;332(7539):455-9.

142. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 Feb;81(2):160-5.
143. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8.
144. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jul;56(7):1333-41.
145. Sura SD, Carnahan RM, Chen H, Aparasu RR. Prevalence and determinants of anticholinergic medication use in elderly dementia patients. *Drugs Aging*. 2013 Oct;30(10):837-44.
146. Carriere I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, Rouaud O, Pasquier F, Ritchie K, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population: the 3-city study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 27;169(14):1317-24.
147. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med*. 2015 Mar;175(3):401-7.
148. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug;59(8):1477-83.
149. Bostock CV, Soiza RL, Mangoni AA. Associations between different measures of anticholinergic drug exposure and Barthel Index in older hospitalized patients. *Ther Adv Drug Saf*. 2013 Dec;4(6):235-45.
150. Vickers AJ. Parametric versus non-parametric statistics in the analysis of randomized trials with non-normally distributed data. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5:35.
151. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986 Feb 8;1(8476):307-10.
152. Secretaria Municipal de Saúde de C. Perfil de saúde do idoso em Curitiba. Curitiba: SMS2010.
153. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, et al. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale: results from the REPOSI study. *Drugs Aging*. 2013 Feb;30(2):103-12.
154. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013 Mar;13(1):17-24.

155. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005 Apr 16;330(7496):874.
156. Lertxundi U, Isla A, Solinis MA, Domingo-Echaburu S, Hernandez R, Peral-Aguirregoitia J, et al. Anticholinergic burden in Parkinson's disease inpatients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Oct;71(10):1271-7.
157. Kersten H, Molden E, Tolo IK, Skovlund E, Engedal K, Wyller TB. Cognitive effects of reducing anticholinergic drug burden in a frail elderly population: a randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Mar;68(3):271-8.
158. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 1999 Jul;47(7):850-3.
159. Kidd AC, Musonda P, Soiza RL, Butchart C, Lunt CJ, Pai Y, et al. The relationship between total anticholinergic burden (ACB) and early in-patient hospital mortality and length of stay in the oldest old aged 90 years and over admitted with an acute illness. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Jul-Aug;59(1):155-61.
160. Secretaria Municipal de Saúde de C. Morbidade hospitalar -2000 a 2006: Perfil dos Internamentos de residentes em Curitiba. Curitiba 2006.
161. Kannus P, Sievanen H, Palvanen M, Jarvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet*. 2005 Nov 26;366(9500):1885-93.
162. Scuffham P, Chaplin S, Legood R. Incidence and costs of unintentional falls in older people in the United Kingdom. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Sep;57(9):740-4.
163. Chiatti C, Bustacchini S, Furneri G, Mantovani L, Cristiani M, Misuraca C, et al. The economic burden of inappropriate drug prescribing, lack of adherence and compliance, adverse drug events in older people: a systematic review. *Drug Saf*. 2012 Jan;35 Suppl 1:73-87.
164. Skoldunger A, Fastbom J, Wimo A, Fratiglioni L, Johnell K. Impact of Inappropriate Drug Use on Hospitalizations, Mortality, and Costs in Older Persons and Persons with Dementia: Findings from the SNAC Study. *Drugs Aging*. 2015 Aug;32(8):671-8.
165. Corsonello A, Onder G, Abbatecola AM, Guffanti EE, Gareri P, Lattanzio F. Explicit criteria for potentially inappropriate medications to reduce the risk of adverse drug reactions in elderly people: from Beers to STOPP/START criteria. *Drug Saf*. 2012 Jan;35 Suppl 1:21-8.
166. Panula J, Puustinen J, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, Kivela SL. Effects of potent anticholinergics, sedatives and antipsychotics on postoperative mortality in elderly patients with hip fracture: a retrospective, population-based study. *Drugs Aging*. 2009;26(11):963-71.

167. Nurminen J, Puustinen J, Piirtola M, Vahlberg T, Lyles A, Kivela SL. Opioids, antiepileptic and anticholinergic drugs and the risk of fractures in patients 65 years of age and older: a prospective population-based study. *Age Ageing*. 2013 May;42(3):318-24.
168. Secretaria Municipal de Saúde de C. Perfil das quedas em Curitiba 2011. Curitiba 2012.
169. Myint PK, Fox C, Kwok CS, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT. Total anticholinergic burden and risk of mortality and cardiovascular disease over 10 years in 21,636 middle-aged and older men and women of EPIC-Norfolk prospective population study. *Age Ageing*. 2015 Mar;44(2):219-25.
170. Sumukadas D, McMurdo ME, Mangoni AA, Guthrie B. Temporal trends in anticholinergic medication prescription in older people: repeated cross-sectional analysis of population prescribing data. *Age Ageing*. 2014 Jul;43(4):515-21.
171. Wolters AE, Zaal IJ, Veldhuijzen DS, Cremer OL, Devlin JW, van Dijk D, et al. Anticholinergic Medication Use and Transition to Delirium in Critically Ill Patients: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Med*. 2015 Sep;43(9):1846-52.
172. Pont LG, Nielen JT, McLachlan AJ, Gnjdic D, Chan L, Cumming RG, et al. Measuring anticholinergic drug exposure in older community-dwelling Australian men: a comparison of four different measures. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Apr 28.
173. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results-how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;71(11):1299-314.
174. Duran CE, Azermai M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;69(7):1485-96.

Prevalencia de consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos em idosos (>64 anos) no mes de Dezembro de 2013.																				
	Total		Bairro Novo		Boa Vista		Boqueirao		Cajuru		Cic		Matriz		Pinheirinho		Portao		Santa Felicidade	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cefamandole	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cefoxitina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cetirizina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cetotifeno	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ciclobenzaprina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cicloserina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ciclosporina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cimetidina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ciproeptadina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clemastina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clindamicina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clomipramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clonazepam	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clorazepato	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clordiazepóxido	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clorfeniramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clorpromazina	26	1,3%	3	1,3%	2	0,5%	2	0,5%	3	0,8%	7	2,4%	2	0,9%	1	0,4%	0	0,0%	6	1,9%
Clortalidona	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clozapina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Codeina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Colchicina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Darifenacina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Desipramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Dexametasona	159	7,9%	9	3,9%	17	4,0%	19	4,9%	18	4,6%	24	8,3%	12	5,5%	21	7,7%	29	6,2%	10	3,1%
Dexclorfeniramina	166	8,2%	18	7,8%	20	4,7%	20	5,1%	17	4,3%	25	8,6%	17	7,8%	17	6,3%	13	2,8%	19	5,9%

Prevalencia de consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos em idosos (>64 anos) no mes de Dezembro de 2013.																				
	Total		Bairro Novo		Boa Vista		Boqueirao		Cajuru		Cic		Matriz		Pinheirinho		Portao		Santa Felicidade	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Diazepam	88	4,4%	8	3,4%	17	4,0%	4	1,0%	14	3,6%	10	3,4%	3	1,4%	7	2,6%	16	3,4%	9	2,8%
Diciclomina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Dicicloverina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Difenidramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Digitoxina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Digoxina	144	7,1%	11	4,7%	17	4,0%	16	4,1%	19	4,8%	20	6,9%	7	3,2%	14	5,1%	23	4,9%	17	5,3%
Diltiazem	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Dimenidrato	7	0,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,3%	3	1,0%	0	0,0%	3	1,1%	0	0,0%	0	0,0%
Dipiridamol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Disopiramida	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Doxepina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Entacapona	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Escopolamina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Estazolam	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Famotidina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fenelzina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fentanil	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Flavoxato	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Flufenazina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fluoxetina	287	14,2%	16	6,9%	43	10,1%	38	9,8%	41	10,4%	21	7,2%	20	9,1%	21	7,7%	50	10,6%	37	11,5%
Flurazepam	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fluticasona Salmeterol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Fluvoxamina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Furosemida	519	25,7%	37	15,9%	82	19,2%	71	18,3%	71	18,0%	60	20,7%	24	11,0%	54	19,9%	64	13,6%	56	17,3%
Gentamicina,	3	0,1%	1	0,4%	1	0,2%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	0,2%	0	0,0%

Prevalencia de consumo de medicamentos com efeitos anticolinérgicos em idosos (>64 anos) no mes de Março de 2014.																				
	Total		Bairro Novo		Boa Vista		Boqueirao		Cajuru		Cic		Matriz		Pinheirinho		Portao		Santa Felicidade	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cefoxitina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cetirizina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cetotifeno	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ciclobenzaprina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cicloserina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ciclosporina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Cimetidina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Ciproptadina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clemastina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clindamicina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clomipramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clonazepam	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clorazepato	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clordiazepóxido	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clorfeniramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clorpromazina	33	1,4%	3	2,1%	4	1,1%	3	0,9%	5	1,6%	3	1,3%	1	0,9%	6	2,5%	6	1,9%	2	0,7%
Clortalidona	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Clozapina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Codeína	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Colchicina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Darifenacina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Desipramina	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Dexametasona	117	5,0%	5	3,5%	17	4,5%	9	2,8%	20	6,6%	14	5,9%	3	2,6%	13	5,3%	17	5,4%	19	6,9%
Dexclorfeniramina	109	4,7%	10	7,1%	12	3,2%	18	5,5%	10	3,3%	17	7,1%	6	5,2%	16	6,6%	9	2,9%	11	4,0%
Diazepam	77	3,3%	6	4,3%	9	2,4%	9	2,8%	12	3,9%	11	4,6%	3	2,6%	14	5,8%	10	3,2%	3	1,1%

[illegible]

